

---

Г. А. МЕЛЕНТЬЕВА

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ХИМИЯ  
НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ  
ВЕЩЕСТВ  
С СИЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ  
ДЕЙСТВИЕМ**

МОСКВА—1964

---



1-я Моск  
инс

Д

Фар  
некот  
с с

фармаце



*1-й Московский ордена Ленина медицинский  
институт имени И. М. Сеченова*

---

*Доцент Г. А. Мелентьева*

*Фармацевтическая химия  
некоторых природных веществ  
с сильным биологическим  
действием*

*Учебное пособие для студентов  
фармацевтического института (факультетов)*

*Москва—1964*



В настоящей  
разделов курса  
карственные вещ

Эта часть ку  
вения у студенто  
мацевтической х  
мии природных  
курсу фармацев  
журналам, моног  
дентов, особенно

При составлен  
пользован много  
цевтической хими  
тического факульт  
цинского институ

Взяв в основу  
мацевтической хи  
сти курса новейш  
и вышедшее в св  
Союза ССР.

Настоящее уч  
го, заочного фар  
некоторой степе  
ния провизоров  
контролеров.

Отзывы и все



Список замеченных опечаток в книге Г. А. Мелентьевой  
«Фармацевтическая химия некоторых природных веществ  
с сильным биологическим действием»

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
8	9-я сверху	Arctostaphylos uvaeursi	Arctostaphylos uvae ursi
8	6-я снизу	uvaeursi	Uvae ursi
55	5-я снизу	тран-сформе	транс-форме
55	8-я снизу	тран-сформе	транс-форме
56	16-я снизу	аксерофтага	аксерофтол
91	12-я сверху	-5-оксиптилтиазолий	-5-β-оксиптилтиазолий
111	6-я сверху	циан-группу	циан-группу
133	5-я снизу	Ситостерины	Фитостерины
160	4-я снизу	Streptomyces	Streptomyces
169	2-я сверху	стрептомицина	стрептомицинов

С СИЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

\* \*  
\*

Редакторы П. И. Щукин и В. И. Корчагин  
Корректор Н. Я. Бегельдинская

Сдано в набор 7/X 1963 г. Подписано к печати 28/IV 1964 г. Л 109244.  
Формат бумаги 60 × 84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Объем 12,25 печ. л. Тираж 5000 экз.  
Цена 77 коп.

Издание 1-го Московского ордена Ленина медицинского института  
имени И. М. Сеченова. Москва, Б. Пироговская ул., д. 2/6.

и Типография 1-го МОЛМИ имени И. М. Сеченова. Зак. 1326.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
-----------------------	---

### ГЛИКОЗИДЫ

Феноловые гликозиды . . . . .	8
Арбутин . . . . .	8
Гликозиды, содержащие серу . . . . .	9
Синигрин . . . . .	9
Антрахиноновые гликозиды . . . . .	12
Кора крушины . . . . .	14
Корень ревеня . . . . .	14
Сабур . . . . .	15
Лист сенны . . . . .	16
Гликозиды сердечного действия . . . . .	16
Гликозиды наперстянки . . . . .	25
Гликозиды строфанта . . . . .	32
Гликозиды ландыша . . . . .	35
Гликозиды чернопорки . . . . .	36

### ВИТАМИНЫ

Витамины алифатического ряда . . . . .	41
Аскорбиновая кислота . . . . .	41
Витамины алициклического ряда . . . . .	48
Ретинолы (витамины группы А) . . . . .	48
Кальциферолы (витамины группы D) . . . . .	56
Витамины ароматического ряда . . . . .	62
Нафтохиноны (витамины группы К) . . . . .	62
Витамины гетероциклического ряда . . . . .	73
Хромановые витамины (токоферолы—витамины группы Е) . . . . .	73
Фенилхромановые витамины (витамины группы Р) . . . . .	78
Пиридинкарбоновые витамины (вит. РР) . . . . .	83
Оксиметилпиридиновые витамины (витамины группы В <sub>6</sub> ) . . . . .	87
Пиримидино-тиазоловые витамины (витамины В <sub>1</sub> ) . . . . .	90
Птериновые витамины (витамины группы фолевой кислоты) . . . . .	98



Изоаллоксазиновые витамины. Рибофлавин (витамин B <sub>2</sub> )	103
Кобаламины (витамины группы B <sub>12</sub> )	107

## ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Гормоны щитовидной железы	113
Тироксин	113
Гормоны паращитовидных желез	115
Паратиреоидин	115
Гормоны поджелудочной железы	116
Инсулин	116
Гормоны гипофиза	120
Гормоны коркового слоя надпочечников	122
Кортизон ацетат	125
Дезоксикортикостерон-ацетат	129
Половые гормоны	130
Андрогенные гормоны (мужские)	130
Метилтестостерон	134
Тестостерон-пропионат	134
Женские половые гормоны	135
Эстрогенные гормоны	135
Гестагенные (литоидные) гормоны	138
Синтетические заменители эстрогенных гормонов	140

## АНТИБИОТИКИ

Антибиотики алициклического строения (тетрациклины)	147
Хлортетрациклина гидрохлорид	151
Окситетрациклина гидрохлорид	153
Тетрациклин	153
Антибиотики ароматического строения	153
Хлоромидетин (левомицетин, синтомицин)	153
Стрептомицины	160
Стрептомицина сульфат	168
Антибиотики — азотсодержащие гетероциклические соединения (пенициллины)	170
Кристаллический пенициллин	178
Новоциллин	178
Экмоновоциллин	178
Бициллин	179
Феноксиметилпенициллин	179
Антибиотики — полипептиды	180
Грамицидин С	180



Краткие сведения о некоторых новейших	
антибиотиках . . . . .	183
Альбомицин . . . . .	183
Экмолин . . . . .	184
Саркомицин . . . . .	184
Микроцид . . . . .	185
Иманин . . . . .	185
Эритромицин . . . . .	186
Циклосерин . . . . .	187
Колимицин . . . . .	188
Литература . . . . .	190
Оглавление . . . . .	192

\* \*

\*

Страница

8

8

55

55

56

91

111

133

160

169

С

Сдано в набор  
Формат бумаги

Издание 1-го  
имени  
и Типогра



## ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящей работе излагается один из весьма важных разделов курса фармацевтической химии — природные лекарственные вещества с сильным биологическим действием.

Эта часть курса, как наиболее сложная, вызывает затруднения у студентов, ибо существующие ныне учебники по фармацевтической химии весьма кратко освещают вопросы химии природных лекарственных средств. Литература же по курсу фармацевтической химии разрознена по отдельным журналам, монографиям, которые не всегда доступны для студентов, особенно заочников.

При составлении данного учебного пособия нами был использован многолетний опыт чтения лекций по курсу фармацевтической химии на очном и заочном отделениях фармацевтического факультета 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И. М. Сеченова.

Взяв в основу существующую учебную программу по фармацевтической химии, мы стремились отразить в данной части курса новейшие достижения науки в этой области знаний и вышедшее в свет IX издание Государственной фармакопеи Союза ССР.

Настоящее учебное пособие рассчитано на студентов очного, заочного фармацевтических факультетов и институтов и в некоторой степени слушателей факультета усовершенствования провизоров по циклам химиков-аналитиков и рецептаров-контролеров.

Отзывы и все критические замечания и пожелания, которые безусловно возникнут у читателей, будут приняты автором с большой благодарностью и учтены в дальнейшей работе.

*Автор*



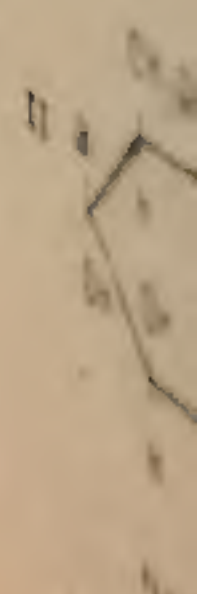
Гликозиды — это бо-  
животного и, главным об-  
молекулы которых состо-  
да, ди, трисахарида и т.  
го органического соедине-  
харная часть гликозида  
часть — агликоном или

Таким образом, глики-  
изводные циклических ф-  
ром происходит через по-



САХАР (ГЛЮКОЗА)

Связь сахара с гени-  
роа (I), когда замещает  
гидроксил на агликон  
зид. Либо через N (II)  
ацетальный гидроксил  
В этом случае гликозид  
замена идет на S-тиогл

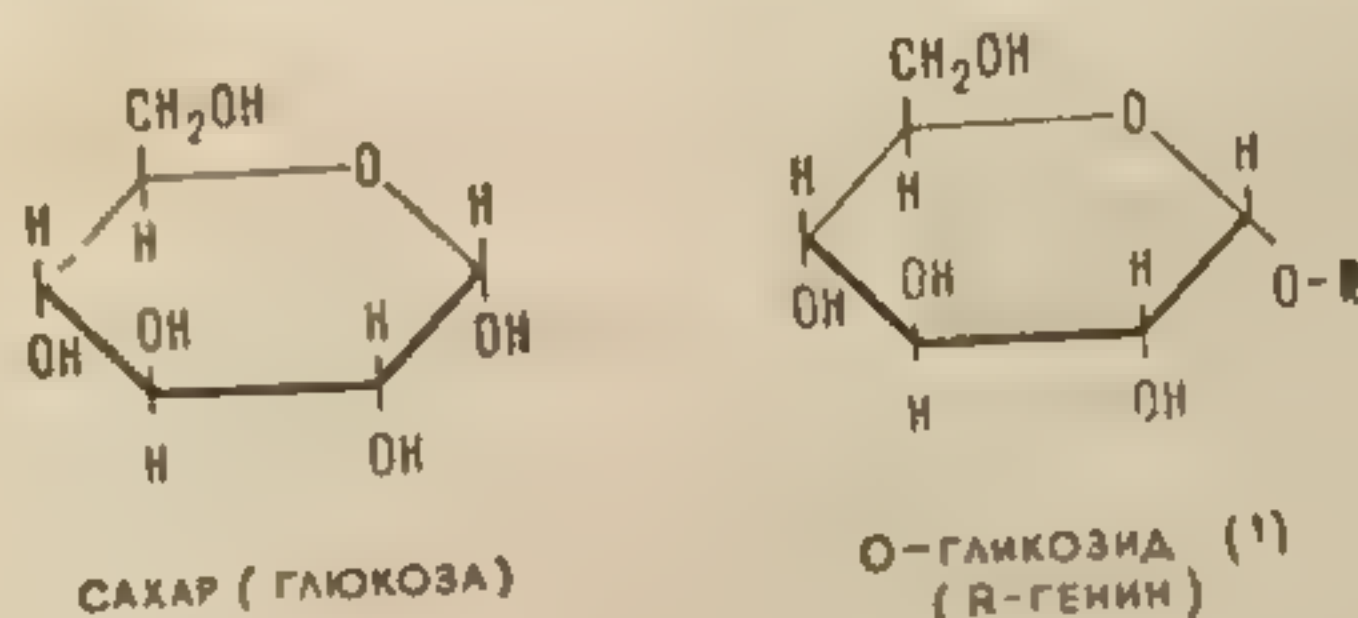




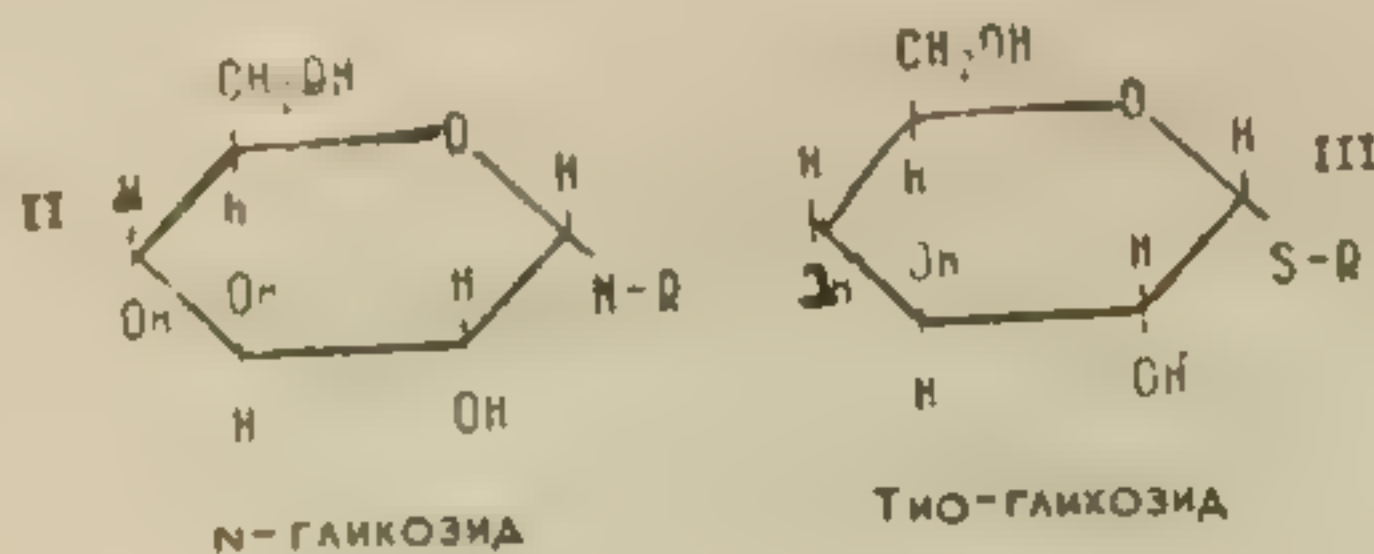
# ГЛИКОЗИДЫ

Гликозиды — это большая группа органических веществ животного и, главным образом, растительного происхождения, молекулы которых состоят из остатка сахара (моносахарида, ди-, трисахарида и т. д.), а также остатка того или другого органического соединения, не относящегося к сахарам. Сахарная часть гликозида называется глюконом, а несахарная часть — агликоном или генином.

Таким образом, гликозиды можно рассматривать как производные циклических форм сахаров. Связь агликона с сахаром происходит через полуацетальный гидроксил последнего.



Связь сахара с генином осуществляется либо через кислород (I), когда замещается атом водорода полуацетального гидроксила на агликон (R). В этом случае мы имеем O-гликозид. Либо через N (II) или S (III), когда замещается весь полуацетальный гидроксил на атом азота или серы генина. В этом случае гликозиды называются N-гликозиды или если замена идет на S-тиогликозиды.



Первоначально в этом ряду соединений были изучены вещества, содержащие в виде сахара глюкозу, в связи с чем



они были названы глюкозидами. Впоследствии, когда в соединениях этого типа были обнаружены и другие сахара, было введено другое, групповое название — гликозиды. Отдельных же представителей стали называть по тому сахару, который образуется при гидролизе гликозида. Например, глюкозиды, если в качестве сахара обнаружена глюкоза, рамнозиды, если сахарный компонент составляет рамноза и т. д.

Гликозиды широко распространены в растительном мире. Они содержатся в небольших количествах в плодах, коре, корнях и меньше встречаются в листьях. Нередко в одном и том же растении встречается два и больше гликозида. Обычно гликозиды сочетаются в них с энзимами, осуществляющими их гидролиз, и находятся в разных клетках растения. При разрушении растительных клеток, (например, при измельчении растений) гликозиды приходят в соприкосновение с энзимами особенно в присутствии воды и подвергаются гидролизу. Следовательно, гликозиды, первоначально присутствовавшие в растении (первичные генуинные гликозиды) вследствие происшедшего гидролиза могут быть не обнаружены в приготовляемых из растения лекарствах.

Чтобы сохранить в растении гликозиды, прежде чем готовить из него лекарственный препарат, необходимо задержать действие энзимов, т. е. инактивировать их. Это достигается тем, что растительный материал помещают в сосуд с парами спирта, хлороформа или эфира. Можно также высушить растительное сырье в сушильном шкафу при температуре 40—60°. Все эти факторы способствуют инактивации ферментов и гликозиды при этом остаются в растении нерасщепленными. В отличие от большинства сахаров гликозиды не обладают восстанавливающей способностью, так как полуацетальный гидроксил сахара замещен или связан с агликоном. Поэтому чистые гликозиды, если они не разложились, то не должны давать реакции на углеводы (например, с фелинговой жидкостью). Если же гликозид дает положительную реакцию с этой жидкостью, следовательно он расщепился и в нем имеется примесь сахара.

Гликозиды сильные яды. В химическом отношении это вещества, в основном, нейтрального характера. Как исключение, некоторые гликозиды имеют слабокислые свойства или слабоосновные. В отличие от алкалоидов большинство гликозидов хорошо растворяются в воде, спирте, но плохо в эфире. На вкус все гликозиды горькие. Они кристаллизуются из воды и спирта в виде твердых веществ, имеющих характерные для каждого гликозида кристаллы.



Выделение гликозидов из растительного сырья и работа с ними представляет собой сложный процесс. Обычно они извлекаются водой или разбавленным спиртом. Трудность выделения здесь состоит в том, что гликозиды легко подвергаются всяким изменениям, быстро разлагаются под влиянием энзимов, сохраняющих свою жизнедеятельность и после сбора растений. При извлечении из растительного сырья гликозидов вместе с ними могут извлекаться также и разнообразные балластные вещества. В связи с этим в каждом отдельном случае приходится применять соответствующие способы очистки.

Судить о том, не расщепился ли гликозид после выделения его из растительного сырья, можно по следующим признакам.

1) Большинство гликозидов до гидролиза не способны к реакциям восстановления (так как замещен полуацетальный гидроксил). Исключение составляют те гликозиды, агликон которых имеет функциональные группы, обладающие восстановительными свойствами.

2) Большинство гликозидов вращают плоскость поляризованного луча света вправо, а после гидролиза — угол вращения меняется.

Одной из первых работ научного характера о гликозидах следует назвать работу Е. А. Шацкого, опубликованную в 1890—1892 гг. в трудах Казанского ветеринарного института. Он явился одним из первых в мире ученых, который обобщил и систематизировал накопленный ранее материал о гликозидах. В его работе дано описание более 75 гликозидов. Помимо систематизации по группам была предложена также и их классификация.

Первоначально гликозиды классифицировались по ботаническому или фармакологическому признаку. Однако в дальнейшем была признана наиболее целесообразной химическая классификация, в основу которой положено химическое строение агликона. Этот принцип классификации оказался наиболее приемлемым потому, что физиологический эффект гликозида обусловлен, главным образом, характером агликона. В соответствии с принятой в настоящее время классификацией все гликозиды делятся на следующие группы.

I. Феноловые гликозиды, агликон которых имеет характер фенола (арбутин).

II. Цианофорные или синильно-кислотные гликозиды, где агликоном является циан-гидрин (амигдалин).

III. Гликозиды, содержащие серу (синигрин).

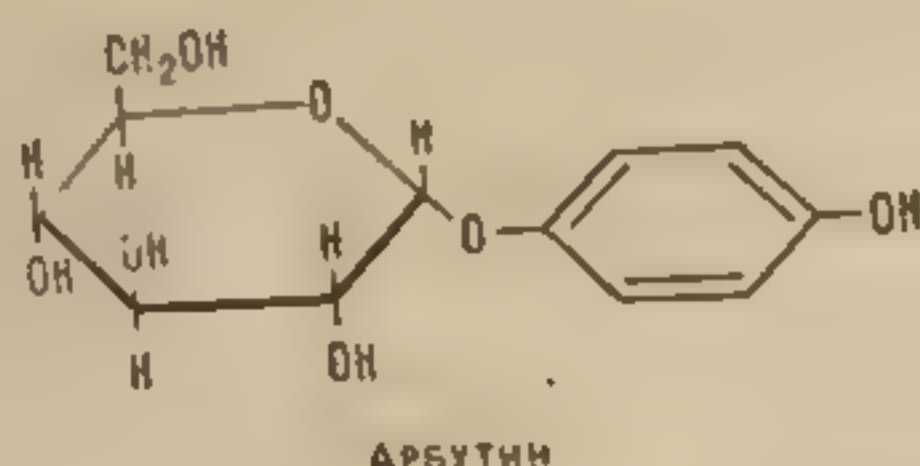
IV. Антрахиноновые гликозиды, агликоны которых представляют собой хиноны антраценового ряда.



V. Циклопентанпергидрофенантrenoвые гликозиды, агликон которых имеет циклопентанпергидрофенантrenoвую структуру и характерный пятичленный лактонный цикл. Эти гликозиды оказывают действие на деятельность сердца и поэтому называются сердечными гликозидами.

### Феноловые гликозиды

Основным представителем этой группы гликозидов является **арбутин**, который находится в листьях толокнянки (*Arcetostaphylos uva-ursi*) и во многих других родах семейства вересковых (*Ericaceae*). В качестве агликона арбутин содержит остаток гидрохинона, а сахарной частью является остаток глюкозы. Связь агликона с сахарной частью происходит через кислород, поэтому арбутин можно отнести к О-гликозидам.



Арбутина в листьях толокнянки содержится от 1,5 до 3,5%. Кроме арбутина они содержат также органические кислоты, дубильные вещества (30—35%) и др. примеси. Для выделения арбутина растительный материал обрабатывают горячей водой, при этом ферменты разрушаются, арбутин переходит в водный раствор. Одновременно в него переходят и дубильные вещества. Чтобы освободиться от дубильных веществ, раствор обрабатывают уксусносвинцовой солью, после чего дубильные вещества выпадают в осадок, а оставшийся в растворе арбутин постепенно выкристаллизовывается. Арбутин может быть получен и синтетически из глюкозы и гидрохинона.

При действии ферментов арбутин расщепляется на гидрохинон и глюкозу.

Фармакопейным препаратом являются **листья толокнянки (*Folium uva-ursi*)**. Подлинность арбутина в листьях толокнянки доказывается в водной вытяжке с кристалликом сульфата закисного железа, при котором появляется красное, затем фиолетовое окрашивание и, наконец, темно-фиолетовый осадок (фенольный гидроксил).

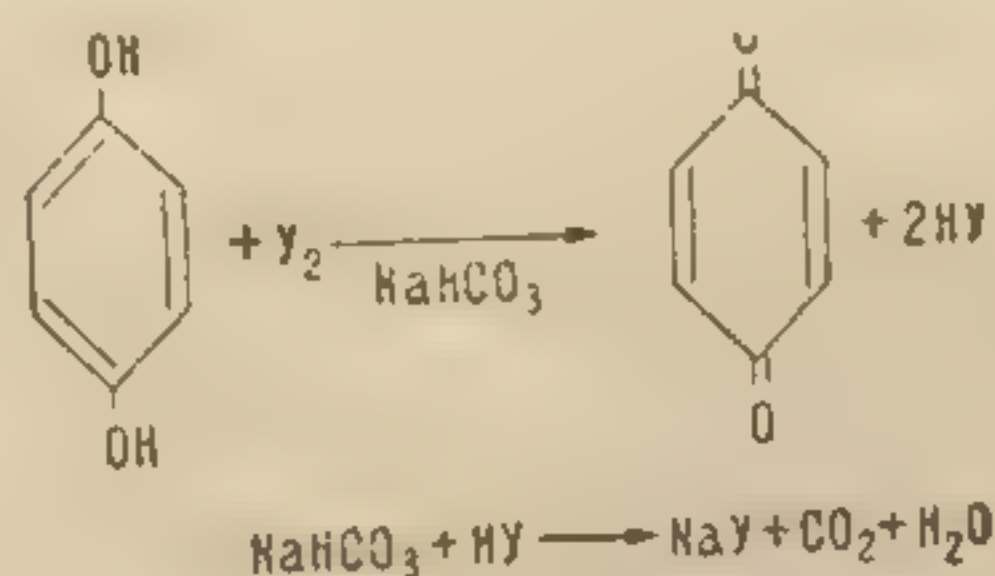
Арбутин обладает восстанавливающим свойством, так как



составной частью его является гидрохинон. Последний обуславливает выделение свободного серебра при действии аммиачного раствора. На этом же свойстве арбутина основана реакция с фосфорно-молибденовой кислотой в присутствии аммиака. Водная вытяжка окрашивается в синий цвет.

Являясь веществом фенольного характера, арбутин хорошо растворяется в щелочах.

Количественное определение арбутина в толокнянке проводится йодометрическим методом. Для осаждения дубильных веществ водную вытяжку обрабатывают раствором ацетата свинца. Прозрачный раствор отделяют от осадка, центрифугируют и затем для гидролиза арбутина нагревают с концентрированной  $H_2SO_4$ . Чтобы восстановить примеси, способные окисляться йодом, смесь обрабатывают цинковой пылью, и гидрохинон извлекают органическим растворителем. После отгона растворителя гидрохинон определяют йодометрически по следующей реакции:



Титрование проводят в присутствии бикарбоната натрия, который связывает  $HI$  и предотвращает обратимость реакции.

В кристаллическом виде арбутин не применяется в медицине. Его применяют в виде настоев и отваров. Действует как антисептическое и мочегонное средство. Препараты толокнянки несовместимы с алкалоидами, уротропином и щелочами. В аптеке листья толокнянки следует хранить в закрытых деревянных ящиках, а на складах — в тюках.

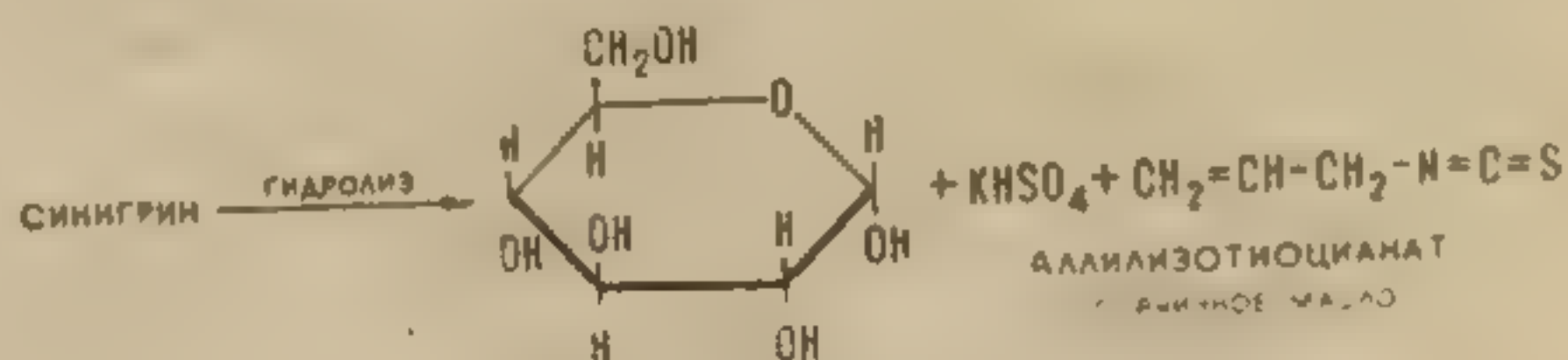
### Гликозиды, содержащие серу

К гликозидам, содержащим в своей молекуле серу, относится **синигрин**, который находится в семенах черной сарептской горчицы. Это травянистое однолетнее растение семейства крестоцветных (*Cruciferae*). Одновременно с гликозидом в ней находится также фермент мирозин, жирное и эфирное (горчичное) масло.

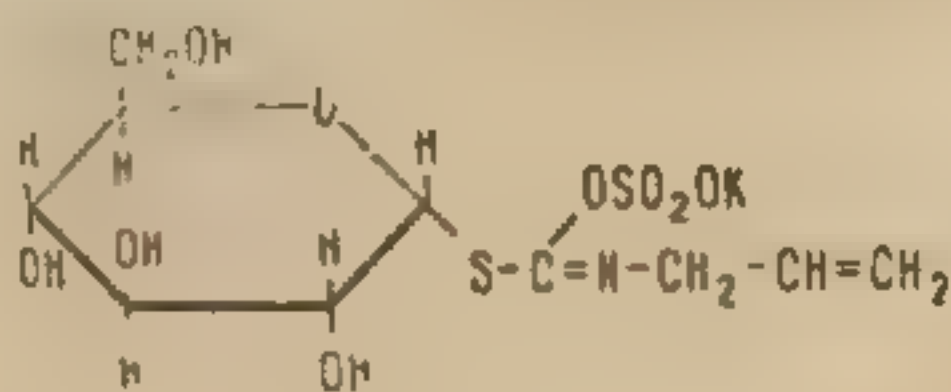
Для выделения синигрина из семян горчицы, их обраба-



тывают кипящим спиртом, чтобы инактивировать действующий фермент мирозин. Затем делают водное извлечение из семян, при этом извлекается гликозид-синигрин. Сопутствующие балластные вещества осаждают карбонатом бария, раствор фильтруют, упаривают и добавляют спирта, из которого постепенно выкристаллизовывается гликозид. При гидролизе синигрина под влиянием фермента мирозина образуются следующие вещества:



Соответственно этим продуктам распада формула синигрина может быть представлена следующим образом:



Связь агликона с сахаром происходит через серу, что характерно для тиогликозидов. Действующим веществом этого гликозида является аллилизотиоцианат.

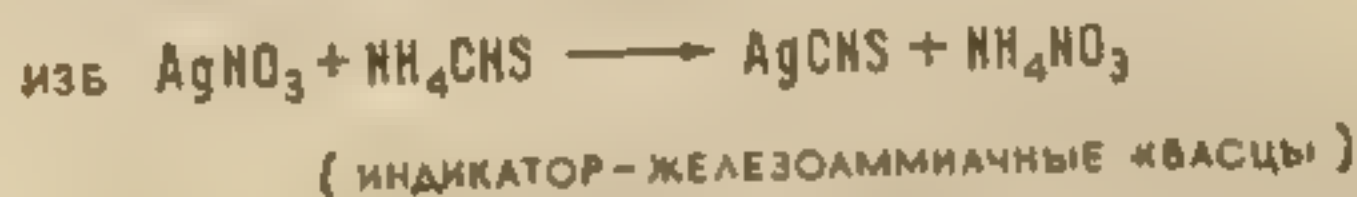
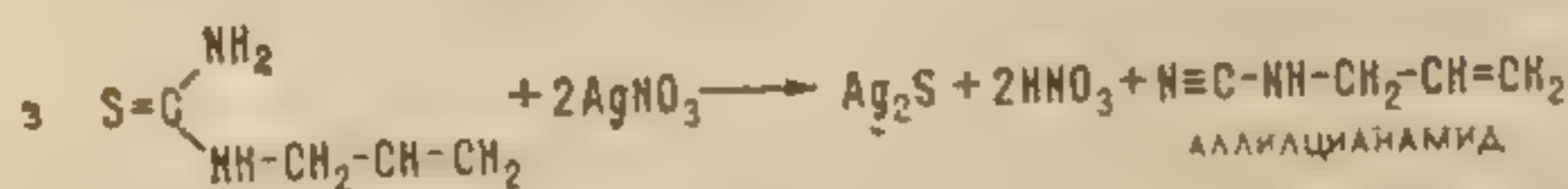
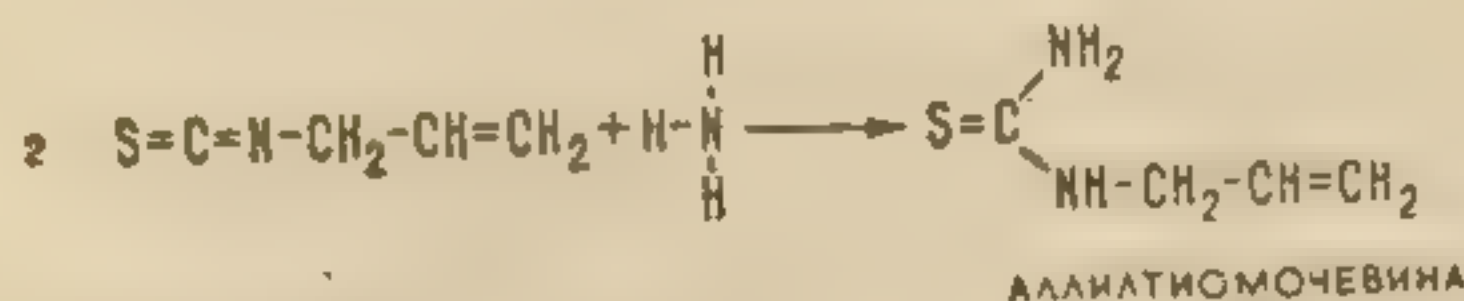
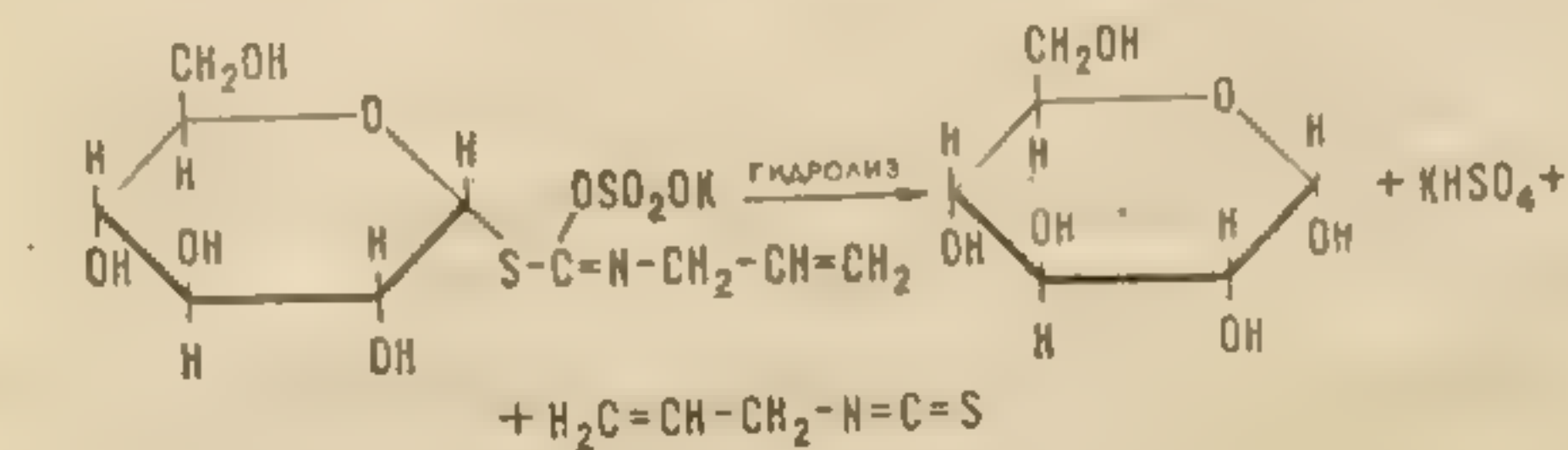
Фармакопейным препаратом синигрина является **горчиная бумага или горчичники (Charta Sinapisata)**. Это прямоугольные листы бумаги размером  $8 \times 12,5$  см, покрытые тонким ровным слоем порошка обезжиренных семян горчицы. Порошок не должен отслаиваться при сгибании горчичника на  $90^\circ$ , а также иметь прогорклого запаха. Перед употреблением горчичники опускают в теплую воду, после чего развивается сильный запах эфирного горчичного масла. Пользоваться горячей водой нельзя, так как в этом случае фермент мирозин будет инактивирован и расщепления гликозида с выделением действующего вещества (горчичного масла) не произойдет.

Таким образом, смысл применения горчичников состоит в том, что под влиянием теплой воды мирозин производит гидролиз синигрина, в результате чего выделяется горчичное масло, вызывающее гиперемию кожи в месте наложения горчичника. Покраснение кожи (гиперемия) сопровождается ощущением сильного жжения.



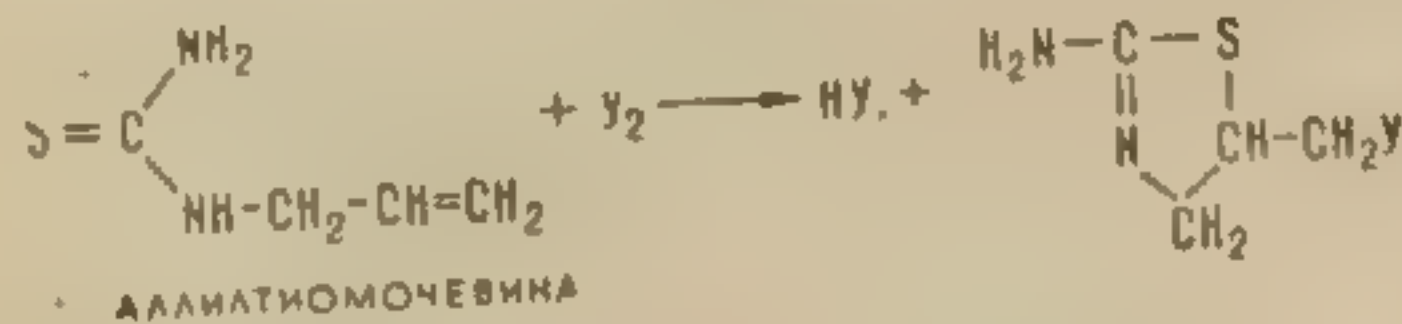
Количественное определение аллилизотионата (действующего вещества горчичников) основано на его способности образовывать с аммиаком аллилтиомочевину, которая затем определяется аргентометрически по методу Фольгарда. Расчет ведется на 100 см<sup>2</sup>.

Для этого нарезанную на куски горчичную бумагу помещают в колбу с теплой водой и оставляют стоять в течение двух часов. В этих условиях гликозид синигрин расщепляется. Образовавшийся аллилизотиоцианат отгоняют в раствор аммиака, при этом образуется аллилтиомочевина.



Указанный метод количественного определения является фармакопейным методом. В литературе известен также йодометрический метод определения аллилизотиоцианата.

После гидролиза синигрина и действия аммиака, к полученной аллилтиомочевине добавляют избыток титрованного раствора йода, при этом выделяется йодистый водород и одновременно происходит замыкание кольца. Избыток йода оттитровывается тиосульфатом натрия.

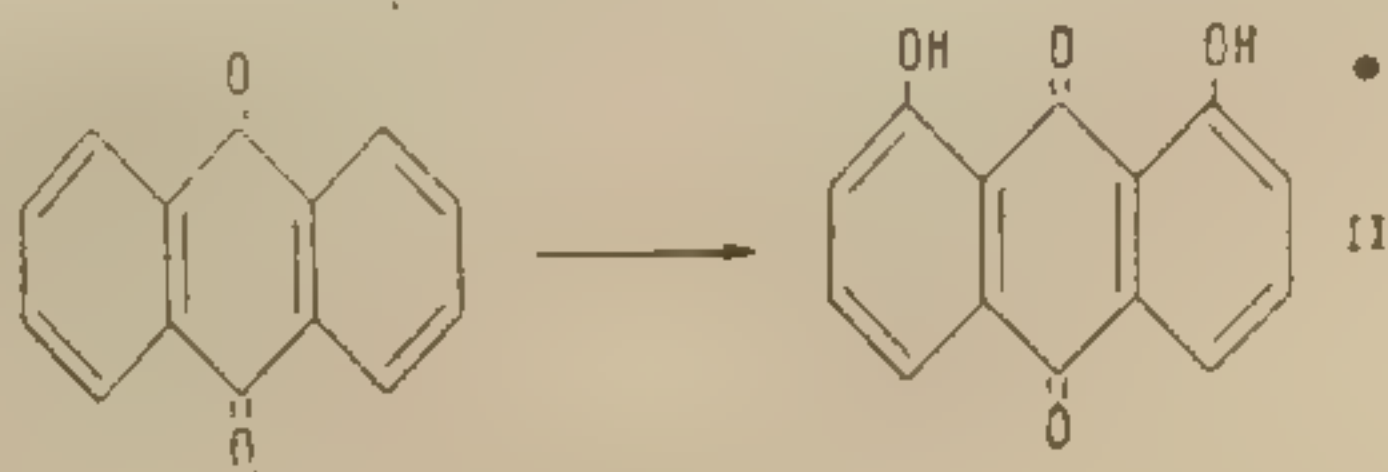


Хранить горчичники следует в хорошо закупоренных жестяных банках пачками, упакованными в пергаментную бумагу.



## Антрахиноновые гликозиды

Антрахиноновые гликозиды являются оксипроизводными антрахинона (I), которые называются эмодинами (II).

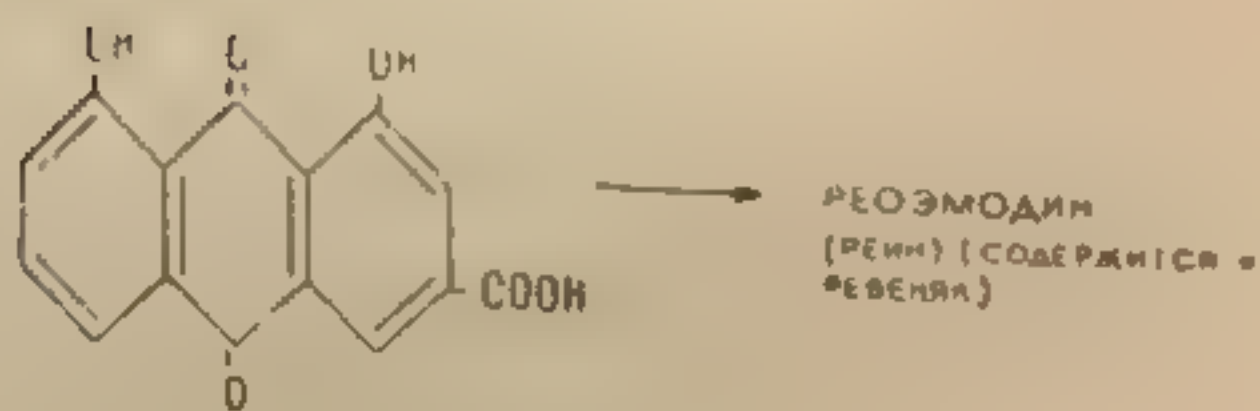
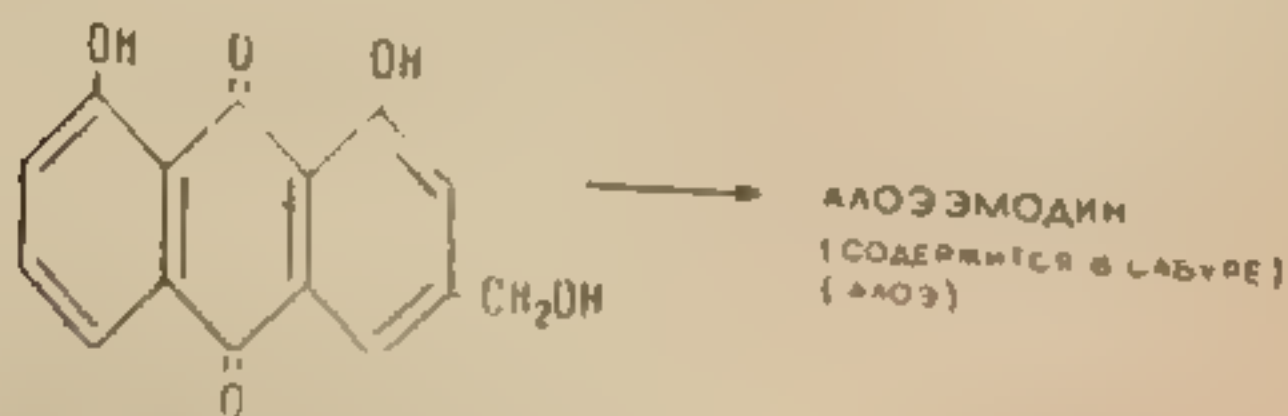
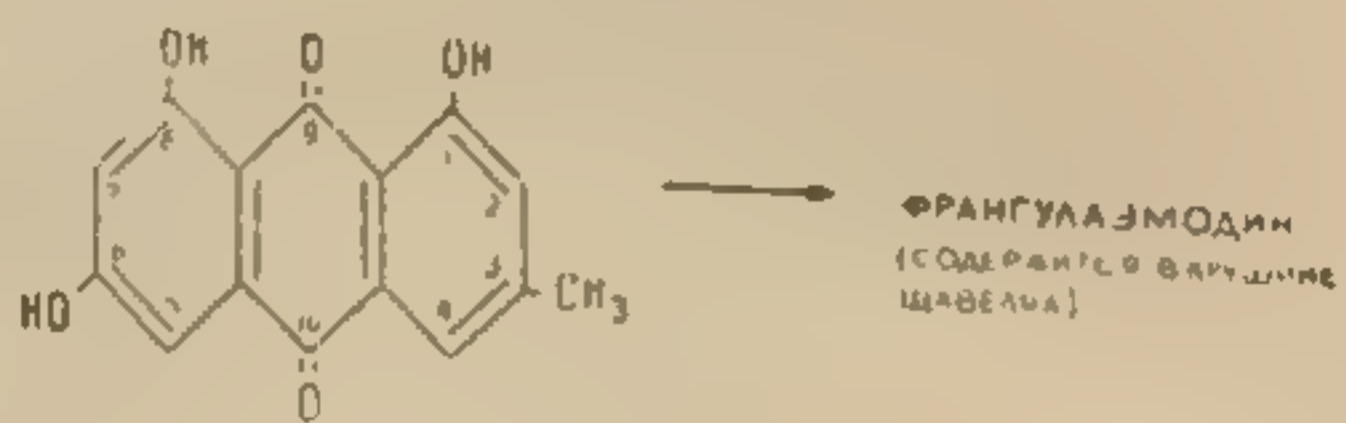


Эмодины разной степени окисленности представляют собой агликоны антрахиноновых гликозидов.

Оксиантрахиноны широко распространены в растениях либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов. Они представляют собой окрашенные в желтый или красный цвет вещества, имевшие раньше значение как красители.

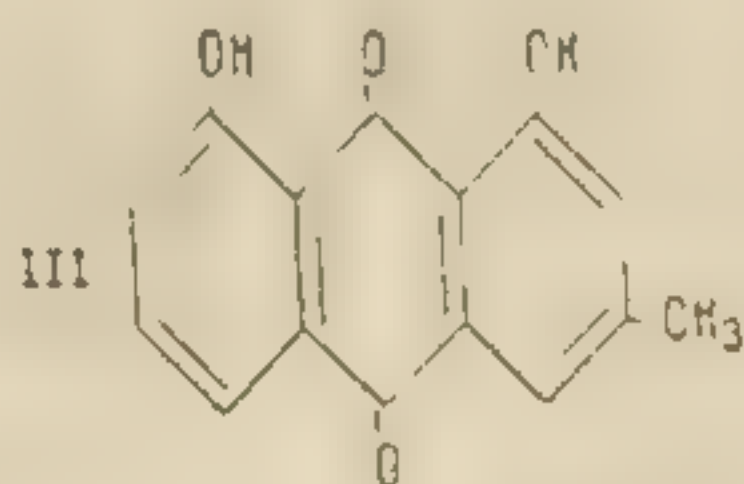
Многие лекарственные растения, как ревеня, алоэ, крушина, сенна и др. применяются в качестве слабительных средств, действующим веществом которых являются оксипроизводные антрахинона (эмодины). В зависимости от того, из какого растения они выделены, их называют алоэ-эмодин, франгула-эмодин, реоэмодин и т. д.

Исходя из этого, агликоны антрахиноновых гликозидов могут быть следующего характера:

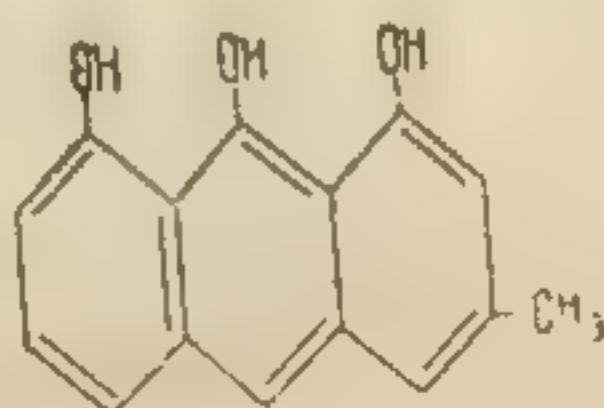




В ревенях наряду с реином находится также хризофановая кислота (III).

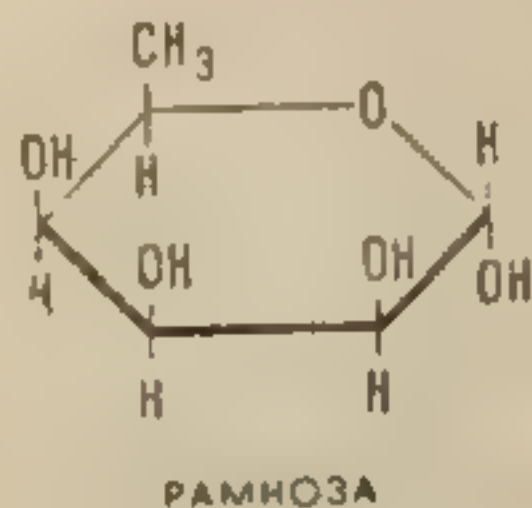


При частичном восстановлении хризофановой кислоты был получен хризоробин (IV), который проявляет антисептическое действие и применяется для лечения экзем.



Все антрагликозиды по химическому строению отличаются друг от друга характером заместителя в 3-м положении оксиантрахинона.

В качестве сахарного компонента антрагликозиды содержат обычно метилпентозу (рамнозу).



На группу антрагликозидов существует общая качественная реакция, которая состоит в следующем: небольшое количество измельченного растительного сырья нагревается со спиртовым раствором щелочи. После нейтрализации последней соляной кислотой продукты гидролиза извлекаются эфиром. Эфирная вытяжка окрашивается в желтый цвет от присутствующего хризофанола. Если далее к эфирной вытяжке добавить раствора аммиака и взболтать, наблюдается вишнево-красное окрашивание, что характерно для эмодинов.

Для качественной характеристики антрагликозидов определяются такие числовые показатели, как процент содержания влаги, золы, экстрактивных веществ.



Количественное определение оксиметилантрахинонов проводят весовым путем. Для этого навеску порошка растительного сырья обрабатывают хлороформом и нагревают с 25% раствором серной кислоты в течение 2,5 часов. Для связывания сахара хлороформные извлечения взбалтывают с 10% раствором бисульфата натрия, хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают. Антрагликозиды применяются, как слабительные средства. Фармакопейными препаратами антрагликозидов являются следующие:

### Кора крушины (*Cortex Frangulae*)

Кора ветвей и стволов кустарника крушины ольховидной собирается ранней весной. Высушенная кора размельчается на куски различной длины. Она имеет темно-бурый цвет, горький вкус. Кора крушины одновременно с антрагликозидами содержит сапонины, дубильные вещества.

Качественно определить кору крушины можно действием 1 капли известковой воды на внутреннюю поверхность коры, при этом появляется кроваво-красное пятно. Применяют кору крушины в виде водного настоя, как слабительное средство. Препаратами крушины являются экстракты: а) жидкий (*Extractum Frangulae fluidum*), представляющий собой жидкость темно-бурого цвета, горького вкуса и б) сухой (*Extractum Frangulae siccum*) — небольшие кусочки или порошок бурого цвета, горьковатого вкуса. Выпускается в виде дражированных таблеток, применяется также в пилюлях по 0,1—0,15 на прием.

### Корень ревеня (*Radix Rhei*)

Применяются очищенные от наружной коры корни и корневища тангутского ревеня, произрастающего в СССР. Помимо антрагликозидов корни и корневища ревеня содержат хризофановую кислоту, танины, смолистые и красящие вещества. По внешнему виду представляют собой куски корней и небольшое количество корневищ различной формы. Снаружи цвет темно-бурый, внутри — желто-розовый. Вкус горьковатый, вяжущий. Из препаратов ревеня применяются следующие:

1. Порошок ревеня (*Pulvis radicis Rhei*) желто-оранжевого или красного цвета. Применяется в порошках, пилюлях, таблетках.

2. Экстракт сухой (*Extractum Rhei siccum*) представляет



собой небольшие пористые кусочки или крупный порошок желто-бурого цвета.

3. Настойка ревеня горькая (*Tinctura Rhei amara*) — это смесь порошков корня и корневища ревеня, корня горечавки, корневища аира, растворенных в 70° спирте. Прозрачная жидкость темно-бурого или красного цвета, ароматного запаха, горького вкуса.

4. Сироп ревенный (*Sirupus Rhei*) — жидкость буро-красного цвета, с водой дает прозрачный или слабоопалесцирующий раствор. Применяется, главным образом, в детской практике.

При приеме препаратов ревеня моча и пот окрашиваются в желтый цвет вследствие наличия хризофановой кислоты.

### Сабур [Алоэ (*Aloë*)]

Сабур — это выпаренный досуха сок из листьев различных видов алоэ (сем. *Liliaceae*). По внешнему виду представляет собой крупные куски черно-бурого цвета, горького вкуса. Сабур растворим в воде, хорошо растворим в 70° спирте, мало растворим в эфире и практически нерастворим в хлороформе. Действующим веществом сабура является смесь антрагликозидов (алоины). При гидролизе освобождается сахар-арабиноза и алоэ-эмодин.

Качественно определяется общей реакцией на антрагликозиды, кроме того при добавлении к раствору сабура насыщенного раствора буры наблюдается зеленая флюоресценция. Применяются следующие препараты сабура:

**Экстракт сабура сухой** (*Extractum Aloës siccum*) — черно-бурого цвета куски или желто-бурый порошок, горького вкуса, растворимый в горячей воде. Применяется в виде пилюль 0,015—0,1 г.

**Настойка сабура** (*Tinctura Aloës*) представляет собой раствор сухого экстракта сабура в 40° спирте. Жидкость темно-бурого цвета, горького вкуса. Применяется внутрь по 10—20 капель на прием.

Из листьев алоэ, консервированных по методу акад. В. П. Филатова, готовят специальный экстракт, содержащий биогенные стимуляторы.

Сок из свежих листьев алоэ широко применяется в быту как наружное средство против ожогов, гнойных ран, воспалительных заболеваний кожи.



## Лист сенны [Александрийский лист (*Folium Sennae*)]

Высушенные отдельные листочки сложного парноперистого листа индийской сенны (*Cassia angustifolia* Vahl — кассия узколистная) и александрийской сенны (*Cassia acutifolia* Del — кассия остролистная, сем. Leguminosae).

Действующими веществами являются алоэ-эмодин и хризофановая кислота. Качественно определяется также, как и другие антрагликозиды, например, ревень, крушина. Применяется в виде водного настоя (*Infusum foliorum Sennae*), в виде сложного настоя (*Infusum Sennae compositum*) и водного настоя с добавлением определенного количества сенъетовой соли, меда, спирта (венское питье).

Хранить растительное сырье, содержащее антрагликозиды, в аптеках следует в закрытых ящиках или жестяных банках, на складах — в тюках.

## Гликозиды сердечного действия

Сердечные гликозиды обладают способностью в весьма малых дозах оказывать специфическое и сильное действие на сердечную мышцу человека и животного, отсюда они и получили свое название. Гликозиды этой группы встречаются во многих ядовитых растениях, широко распространенных на земном шаре. Они распространены, главным образом, в следующих семействах: кутровых (*Arosupaseae*), куда относятся различные виды строфанта; норичниковых (*Scrophulariaceae*), к последним относятся различные виды наперстянки; лилейных (*Liliaceae*) — ландыш и др. Многие виды этих растений произрастают в тропических странах и применялись издавна в качестве ядов для стрел и копий.

Растения, содержащие сердечные гликозиды, применялись в народной медицине с давних времен не только для лечения сердечных, но и многих других заболеваний. Так, высушенные листья из растений рода *Digitalis* впервые были применены для лечения водянки, а позднее стали применяться при сердечных заболеваниях. Морской лук (*Scilla maritima*), произрастающий в Южной Европе и Северной Африке, применялся в качестве лекарственного средства еще древними египтянами и римлянами. Растение это употребляли в качестве отхаркивающего средства, для возбуждения сердечной деятельности и как мочегонное.

Семена и кора различных видов *Strophantus* использовались в тропической Африке как источник яда для стрел.

Часто в одном и том же растении встречается несколько



физиологически активных и очень близких друг к другу гликозидов. Причем, наряду с ними бывают также неактивные сапонины и другие вещества, извлекаемые вместе с гликозидами. Все сердечные яды растительного происхождения с химической точки зрения представляют собой гликозиды, которые при гидролизе дают сахарную часть, состоящую из нескольких молекул различных сахаров и несахарную часть, называемую генином. Наряду с веществами растительного происхождения, которые действуют на сердечную мышцу, в природе найдены сердечные яды животного происхождения. Они находятся в выделениях кожи различных видов жаб. Яды жаб давно считаются ценными лекарственными веществами. Китайцы, например, с давних пор используют в качестве лекарственного средства препарат, приготовленный из кожи местных жаб, при зубной боли, воспалении лобных пазух, при кровотечении из десен и т. д.

Гидролиз сердечных гликозидов происходит под влиянием различных энзимов, а также при нагревании с водой или слабыми кислотами и щелочами. При действии энзимов наблюдается частичный гидролиз с отщеплением части сахарного компонента. При этом могут быть получены вторичные гликозиды с меньшим содержанием сахара. Под влиянием кислот происходит полный гидролиз с распадом гликозида на агликон и сахар. Некоторые гликозиды гидролизуются очень легко, другие же весьма стойки. Многие гликозиды настолько неустойчивы, что разлагаются уже при нагревании или даже просто при высушивании.

Специфическое действие этих гликозидов на сердце связано, главным образом, с наличием в их молекуле агликона, но нельзя сбрасывать и действие сахарной части. Последняя способствует растворимости гликозида, его проницаемости через клеточные мембраны, тем самым усиливая действие агликона.

В зависимости от источника получения и специфических свойств отдельных гликозидов, применяются различные способы их выделения и очистки. Все первичные (генинные) гликозиды, т. е. гликозиды, находящиеся в растении, как правило, растворимы в воде и спирте, мало растворимы в органических растворителях.

Высушенные и измельченные семена, листья или корни обычно экстрагируют сначала эфиром или лигроном для удаления жиров и смол. Гликозиды же переводят в раствор путем экстракции растительного сырья спиртом. Спиртовой раствор упаривают в вакууме до густой консистенции и эк-



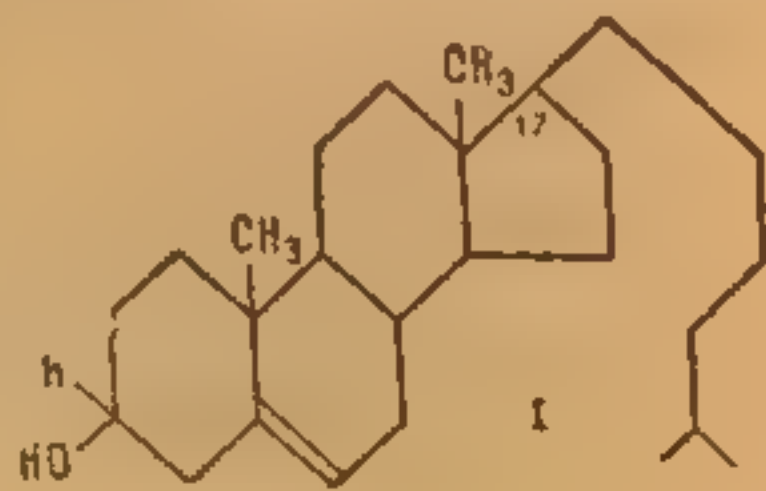
страгируют теплой водой. При стоянии в течение нескольких дней из раствора выделяется смесь неочищенных гликозидов, которые подвергают в дальнейшем очистке. Сопровождающие сапонины можно осадить из раствора добавлением основной уксусно-кислой соли свинца, избыток которой удаляют затем из фильтрата при помощи серной кислоты ( $PbSO_4$ ).

Водный раствор экстрагируют эфиром или хлороформом, при этом удаляются все смолы, а гликозиды остаются в водном слое. Их выделяют насыщая водный раствор твердым сернокислым аммонием.

Выделенные гликозиды представляют собой твердые, нелетучие кристаллические вещества, обычно, нейтральной реакции. Чистые гликозиды, выделенные из растений, мало растворимы в воде, но хорошо растворимы в водном спирте и хлороформе, хуже в крепком спирте, и, как правило, совсем нерастворимы в простом и петролейном эфирах. Методы разделения гликозидов основаны на некоторой разнице растворимости их в различных растворителях, но эта разница часто очень невелика и изменчива в зависимости от присутствия других гликозидов. Отсюда видно, насколько затруднительна работа по разделению и выделению в чистом виде отдельных гликозидов.

Изучению химического строения сердечных гликозидов было посвящено большое количество работ, которые потребовали много времени и усилий не одного поколения химиков. Первые химические исследования активных веществ растений *Digitalis* относятся к началу XIX столетия. В 1869 г. Нативелль впервые выделил кристаллический гликозид (дигиталин). Первые представления о строении сердечных гликозидов дали работы Виндауса в 1915 г. Эту работу затем продолжали Джекобс, Чеше и др.

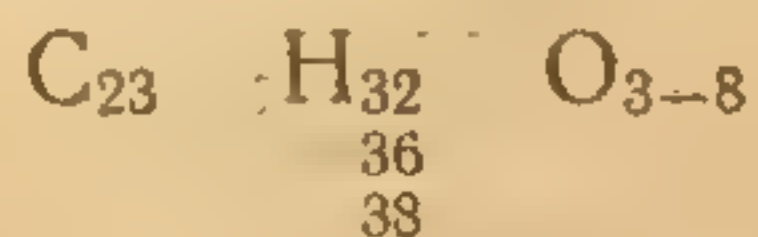
Выясняя строение сердечных гликозидов Виндаус обратил внимание, что агликоны сердечных гликозидов по своему характеру и эмпирической формуле похожи на холестерин (I) — вещество стероидного характера.





Специфичная реакция на холестерин (уксусный ангидрид +  $\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow$  сине-зеленое окрашивание) оказалась положительной и для агликонов сердечных гликозидов. Поэтому было сделано предположение, что в основе агликона сердечных гликозидов лежит скелет стерина.

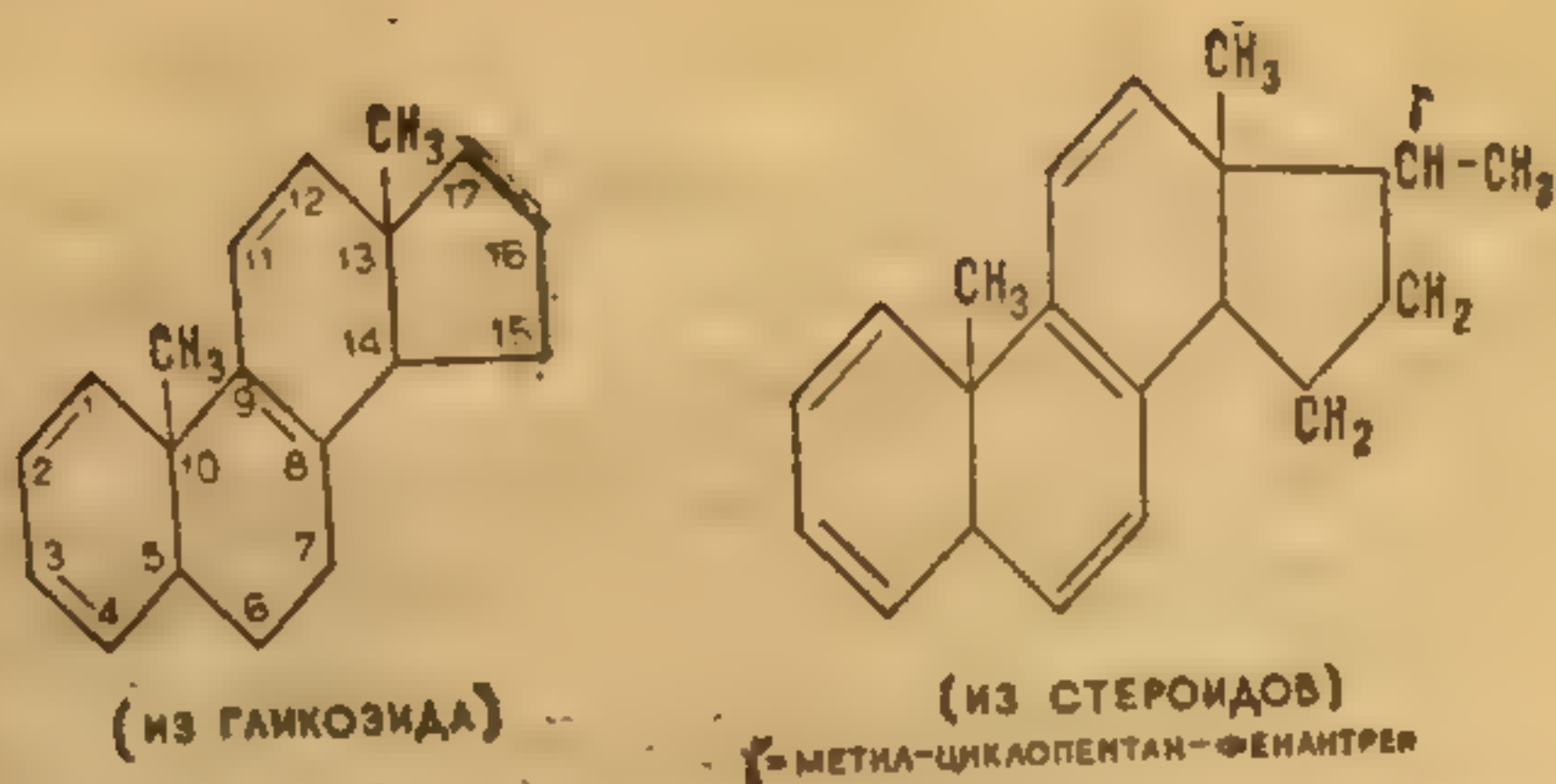
При расщеплении сердечных гликозидов всегда получалось вещество, эмпирическая формула которого колебалась в количествах водорода и кислорода, но количество углеродных атомов оставалось постоянным:



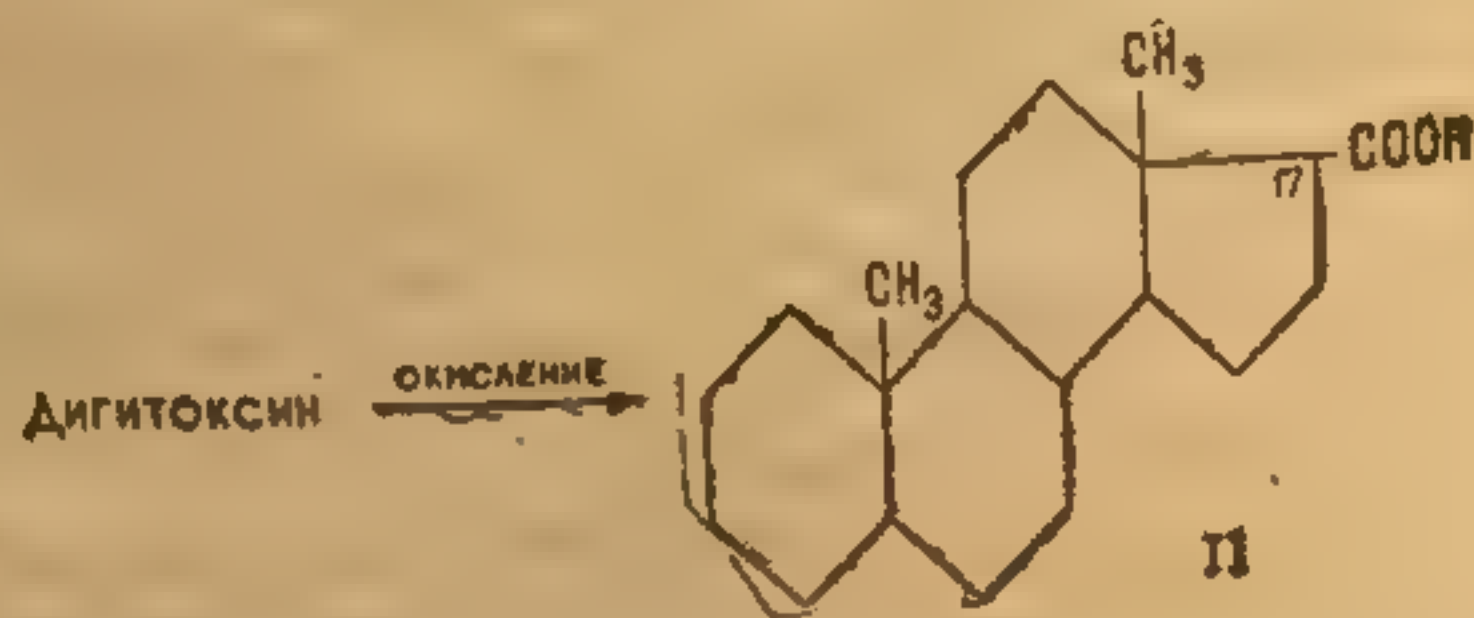
Эта формула позволяет судить о том, что гликозиды отличаются между собой лишь различной степенью окисленности. Таким образом, все сводилось к необходимости расшифровки углеводорода, лежащего в основе гликозидов. Его исследование начали с открытия функциональных групп. Было установлено, что все гликозиды сердечного действия содержат лактонное кольцо, имеющее двойную связь. Оказалось, что в строфантине имеется альдегидная группа, которой нет в других гликозидах. Вместо нее в других гликозидах была обнаружена метильная группа. Далее было установлено наличие гидроксильных групп, причем различное количество для каждого гликозида, но у каждого не менее двух. Был установлен насыщенный характер углеводорода. Предположение Виндауса о стероидном характере генина сердечных гликозидов было экспериментально доказано позднее Джекобсом и Чеше.

Для доказательства скелета углеводорода, лежащего в основе сердечных гликозидов, Джекобс и Чеше пользовались основным правилом исследователей, по которому соединения неизвестного строения при помощи различных реакций переводились в соединения известного строения. В связи с тем, что насыщенные циклические соединения (чем являются агликоны сердечных гликозидов) труднее поддаются изучению, чем ароматические соединения, то для доказательства строения этих соединений их переводили путем дегидрирования в ароматические соединения. Дегидрирование обычно проводят с помощью мелкоизмельченного селена при температуре  $300-350^\circ$ . Применяя эту реакцию к агликонам сердечных гликозидов, получили ароматическое соединение, имеющее в 13-ом и 10-ом положениях метильную группу. Все стерин и стероиды в этих условиях также дают подобный углеводород —  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}$ .



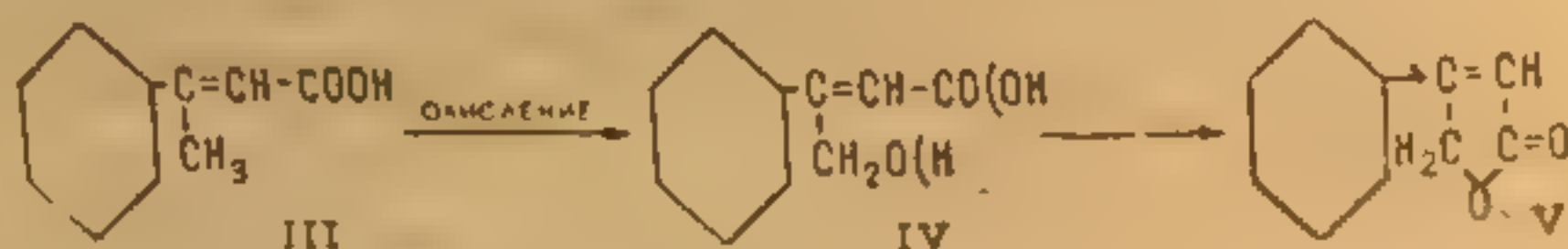


Второе подтверждение стероидного характера агликона сердечных гликозидов было сделано на основании того, что при окислении агликона дигиталиса (дигитоксина) последний превращается в этиохолановую кислоту (II), которая является также стероидом, имеющим в 17-м положении карбоксильную группу.



Получение этиохолановой кислоты из дигитоксина одновременно указывает на то, что лактонная группировка в агликонах сердечных гликозидов находится в 17-м положении циклопентанпергидрофенантренового цикла.

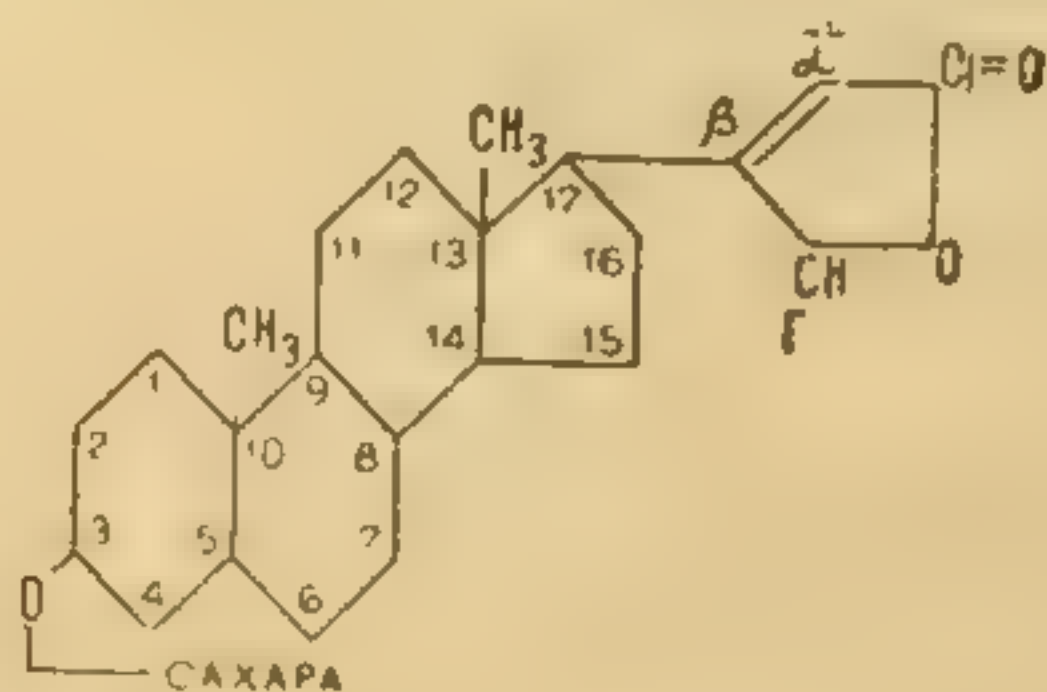
Лактонное кольцо в сердечных гликозидах было доказано следующим образом. Брали заведомо известное насыщенное соединение с непредельной связью и карбоксильной группой, которое могло бы давать при известных условиях лактон. В качестве такого соединения брали метилкоричную кислоту (III) и подвергали ее окислению.



В результате окисления метилкоричной кислоты (III) получалась спиртокислота (IV), которая легко лактонизировалась с образованием лактона (V). Спектр поглощения полученного лактона из метилкоричной кислоты оказался таким же, как и у природного лактонного кольца сердечных гликозидов.

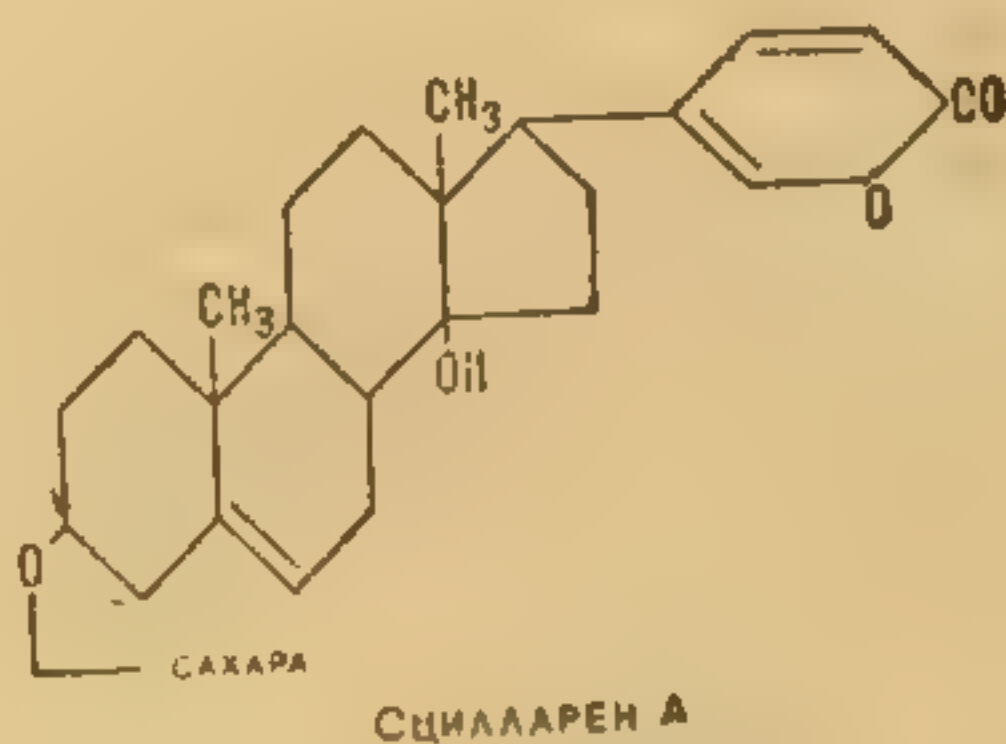


Таким образом, на основании всех этих данных было установлено, что в основе всех сердечных гликозидов лежит циклопентапергидрофенантроновая система, имеющая в 17-м положении боковую цепь в виде лактонного кольца.



Водородные атомы для различных гликозидов могут иметь различное значение (от 32 до 38). Кислорода бывает также различное количество (от 3 до 8). В качестве боковой цепи чаще бывает пятичленное лактонное кольцо, имеющее двойную связь в  $\alpha$ — $\beta$  положении.

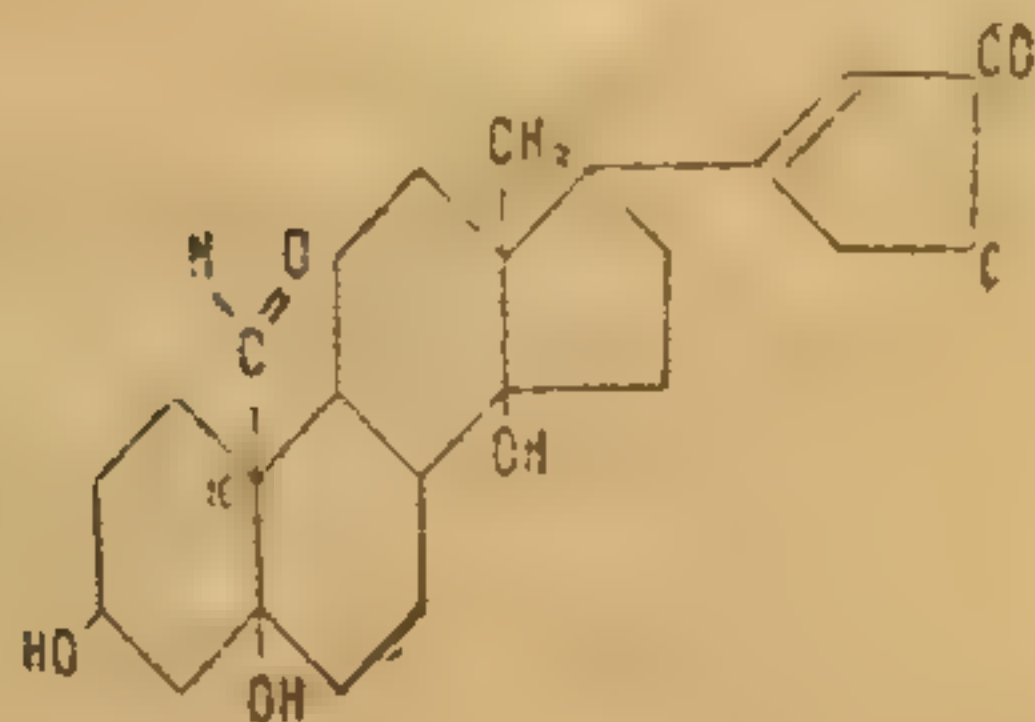
Такое строение генина, где боковая цепь носит характер ненасыщенного пятичленного лактона, присуще гликозидам наперстянки, строфанта, ландыша, горицвета, обвойника и др. растений. Боковая цепь в 17-м положении может иметь характер дважды ненасыщенного шестичленного лактона (пирона). К этой группе относятся гликозиды морозника, морского лука и др.



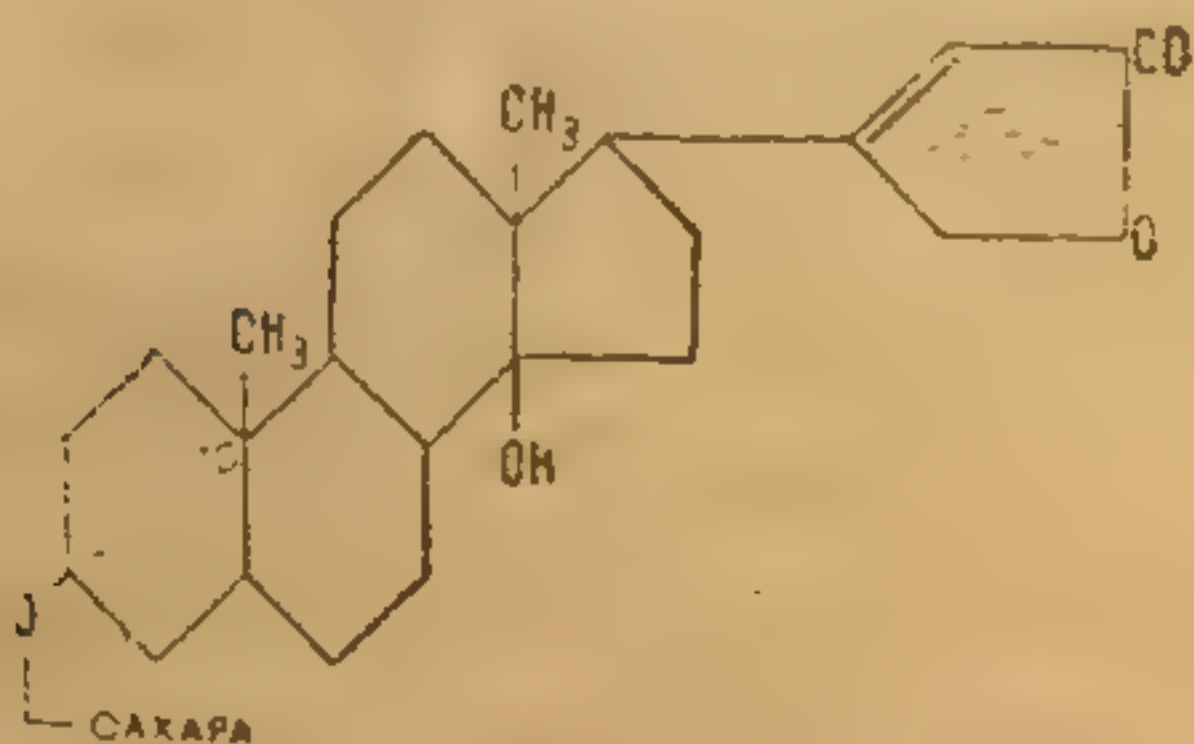
Общей чертой почти всех агликонов сердечных гликозидов является группа  $\text{ОН}$  в 3-м и 14-м положениях стероидного цикла, а также наличие метильных групп у большинства агликонов в 10 и 13 положениях. Исключение составляет агликон строфанта, где вместо метильной группы в 10-м положении находится альдегидная группа. Исходя из этого, все гликозиды по характеру заместителя в 10-м положении делятся на две группы:



## I. Группа строфанта

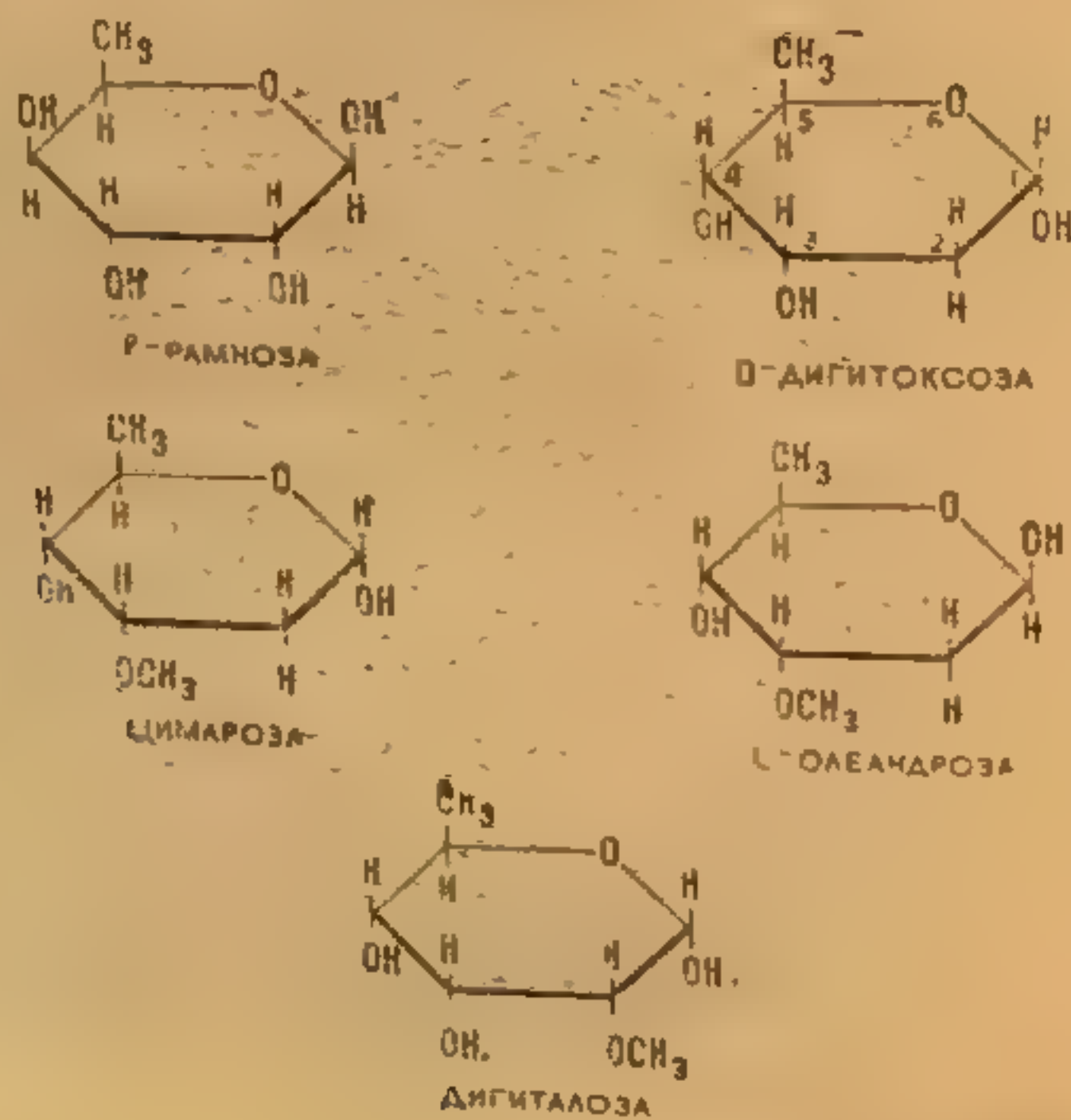


## II. Группа дигиталиса



Местом присоединения сахара является гидроксил в 3-м положении стероидного цикла. В остальном генины отличаются друг от друга различной степенью окисленности, т. е. различным количеством гидроксильных групп.

В состав сердечных гликозидов, кроме глюкозы, входят сахара, которые являются метилпентозами. Так, в качестве сахарного компонента в сердечных гликозидах могут быть следующие сахара:



Следует отметить, что при гидролизе растительных гликозидов в свободном виде и в соединениях.

При гидролизе гликозидов образуются различные сахара. Так, из семян *Strophantia* — строфантин — и других растений получают:

К-строфантин, токсид  
К-строфантин — цимарин

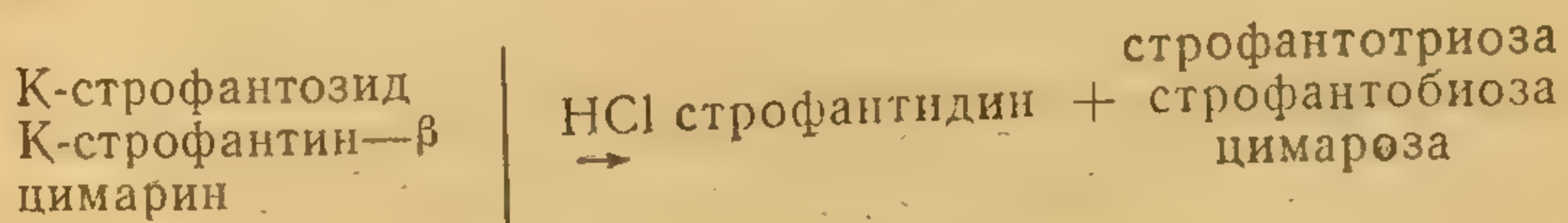
Идентификация  
Существует метод  
на основе  
гликозидов, а также  
характерных  
реакций, характерных



Как видно из приведенных формул, у D-дигитоксозы, цимарозы, олеандрозы во 2-м положении отсутствует оксигруппа, обычная для других моносахаридов, поэтому эти сахара носят название дезоксисахаров. Дезоксисахара обладают большой реакционной способностью. Так, например, гликозиды, в которых генин соединен с 2-дезоксисахаром, очень легко гидролизуются при действии кислот в мягких условиях. Дигитоксозы встречаются обычно у различных видов наперстянки. У цимарозы, олеандрозы в отличие от дигитоксозы и рамнозы у 3-го углеродного атома имеется метоксильная группа. При наличии в сахарном компоненте нескольких сахаров они связаны друг с другом в определенной последовательности, образуя дисахариды и полисахариды. В зависимости от того, в какой последовательности связаны сахара с агликоном, гликозиды имеют различную скорость своего действия. Сахарный компонент, не оказывающий действие на сердце, в сочетании с агликоном смягчает токсические свойства гликозидов, повышает растворимость их, чем обуславливается более быстрое действие гликозида.

Следует отметить, что ни один из сахаров, образующихся при гидролизе растительных ядов, кроме глюкозы и рамнозы, в свободном виде не найден ни в каких других природных источниках.

При гидролизе гликозидов под действием ферментов и кислот образуются агликон и сахарная часть, причем, иногда различные гликозиды могут давать при гидролизе один и тот же генин. Так, например, в трех гликозидах, выделенных из семян *Strophanthus Kombe*, содержится одинаковый генин — строфантин, а сами гликозиды отличаются друг от друга лишь характером остатка сахара.



### Идентификация сердечных гликозидов

Существует ряд общих, преимущественно цветных реакций на сердечные гликозиды, которые зависят от агликона гликозидов и сахарного компонента. Реакции, определяющие характер агликона, можно также разделить на две группы: реакции, характерные для стероидного цикла, и реакции, ха-



ракетные для пятичленного лактонного кольца, имеющего двойную связь в  $\alpha$ — $\beta$  положении.

Реакция, обусловленная наличием стероидного цикла гликозидов, носит название реакции Либермана—Бурхардта. К хлороформному раствору гликозида добавляют несколько капель уксусного ангидрида и серной кислоты. Появляется розово-красное окрашивание, переходящее в синее, затем зеленое. Реакции, зависящие от наличия пятичленного лактонного кольца с двойной связью в  $\alpha$ — $\beta$  положении, проводят обычно с нитропроизводными ароматических соединений. Из них чаще всего применяются нитропруссид натрия в щелочной среде (постепенно исчезающее красное окрашивание — реакция Легалья) и щелочной раствор пикриновой кислоты (оранжево-красное окрашивание — реакция Балье). Применяются также реакции с метадинитробензолом и другими нитропроизводными, дающими различные цвета окрашивания.

На сахарный компонент сердечных гликозидов (главным образом, дезоксисахар) применяют реакцию Килиани—Келлера. Небольшое количество препарата растворяют в ледяной уксусной кислоте, содержащей 0,05% хлорида окисного железа. Полученный раствор осторожно вливают в пробирку с 2 мл концентрированной серной кислоты. На границе двух слоев появляется красно-бурое кольцо, а над кольцом через 10—15 минут появляется синевато-зеленое окрашивание.

#### Методы количественного определения сердечных гликозидов

До настоящего времени активность препаратов, содержащих сердечные яды, определяется биологическим методом. Однако следует сказать, что биологический анализ сложен и не везде доступен. Испытание на лягушках, например, трудно производить во всякое время года. Кроме того, стандартизуя препараты биологическим путем, устанавливают в основном лишь их токсичность, а не терапевтические свойства. Величина же токсической дозы изменяется в зависимости от вида подопытного животного. Кошки, например, наиболее чувствительны к сердечным ядам по сравнению с лягушками.

Недоучет этих и других факторов при биологическом определении сердечных ядов может привести к большим ошибкам. Несмотря на то, что биологический анализ сердечных гликозидов страдает рядом недостатков, в настоящее время он все же находит применение, так как до сих пор еще нет



хорошо разработанных химических методов анализа сердечных гликозидов.

В настоящее время разработаны методы колориметрического определения гликозидов при помощи щелочного раствора пикриновой кислоты с применением фотоэлектроколориметра.

В ХНИХФИ для определения ряда сердечных гликозидов предложен полярографический метод.

Препараты сердечных гликозидов применяются для компенсации недостаточности сердечной деятельности. Они оказывают также диуретическое действие. Применяются в виде галеновых препаратов и порошков. Очищенные гликозиды и их смеси употребляются в виде таблеток, растворов для инъекций и т. д.

В настоящее время в медицинской практике применяется большое число препаратов, содержащих сердечные гликозиды разной степени очистки.

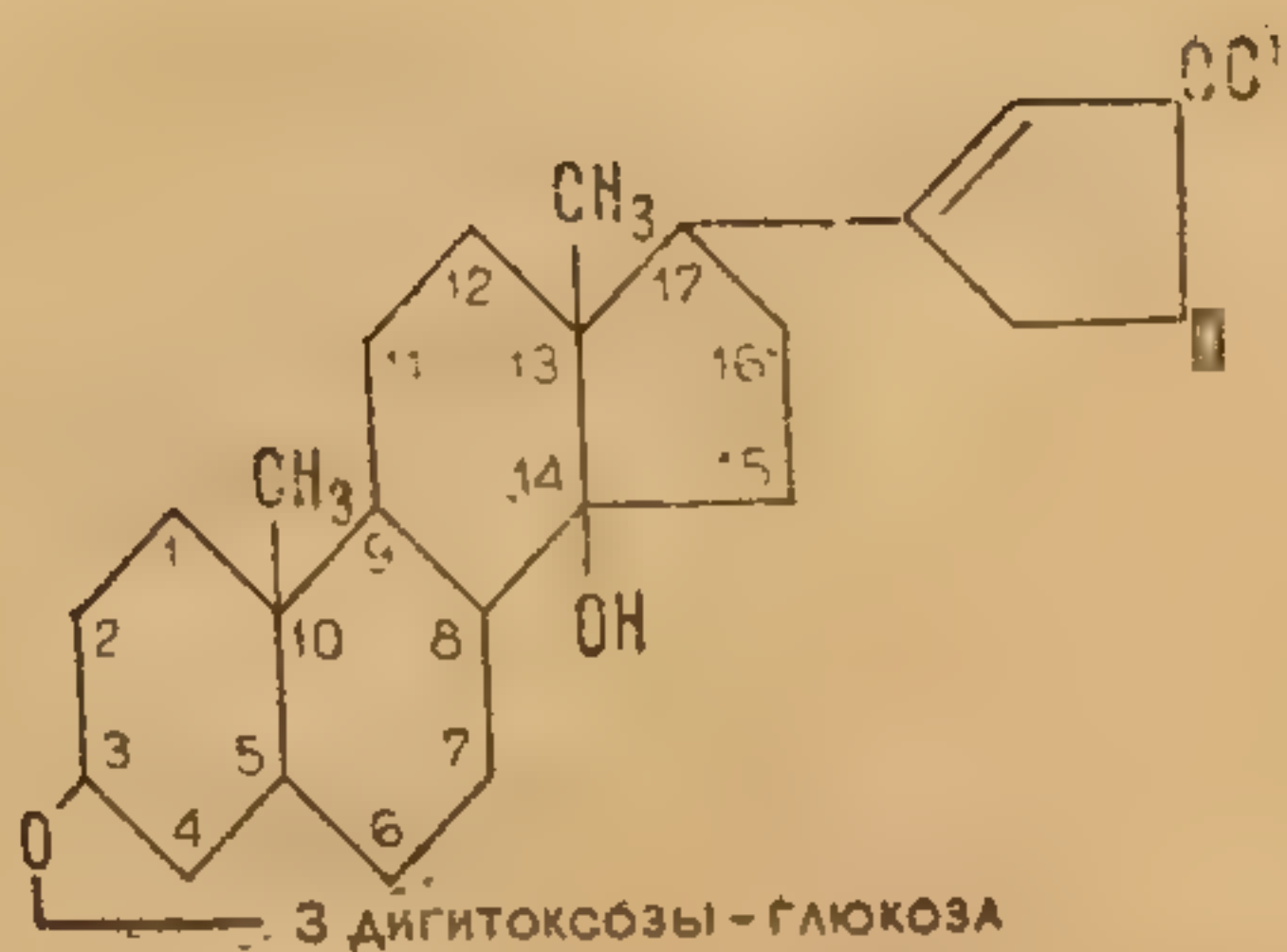
### Гликозиды наперстянки

Применяют препараты из разных видов наперстянки: пурпурной или красной (*Digitalis purpurea*), наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata*), наперстянки ржавой (*Digitalis ferruginea*), наперстянки реснитчатой (*Digitalis ciliata*).

Наперстянка — пурпурная. Представляет собой травянистое многолетнее растение семейства норичниковых (*Scrophulariaceae*). В медицине применяют высушенные листья наперстянки и приготовленные из них препараты.

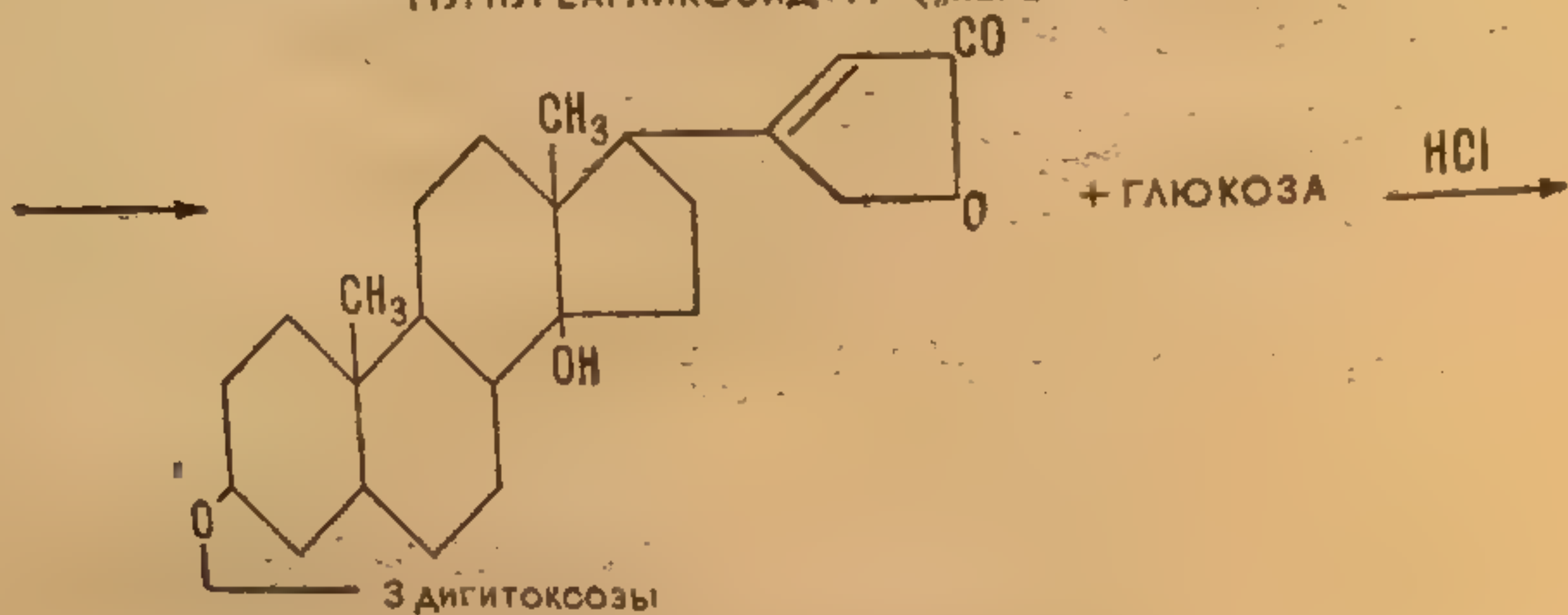
Основными гликозидами красной наперстянки являются пурпуреагликозиды А и В («первичные» гликозиды), которые отличаются друг от друга лишь количеством гидроксильных групп в агликоне. Сахарный компонент того и другого гликозида представляет собой полисахарид, состоящий из трех молекул дигитоксозы и одной молекулы глюкозы. В процессе хранения и сушки под влиянием ферментов пурпуреагликозиды теряют молекулу глюкозы, превращаясь во «вторичные» гликозиды, которые и являются действующими веществами препаратов наперстянки.





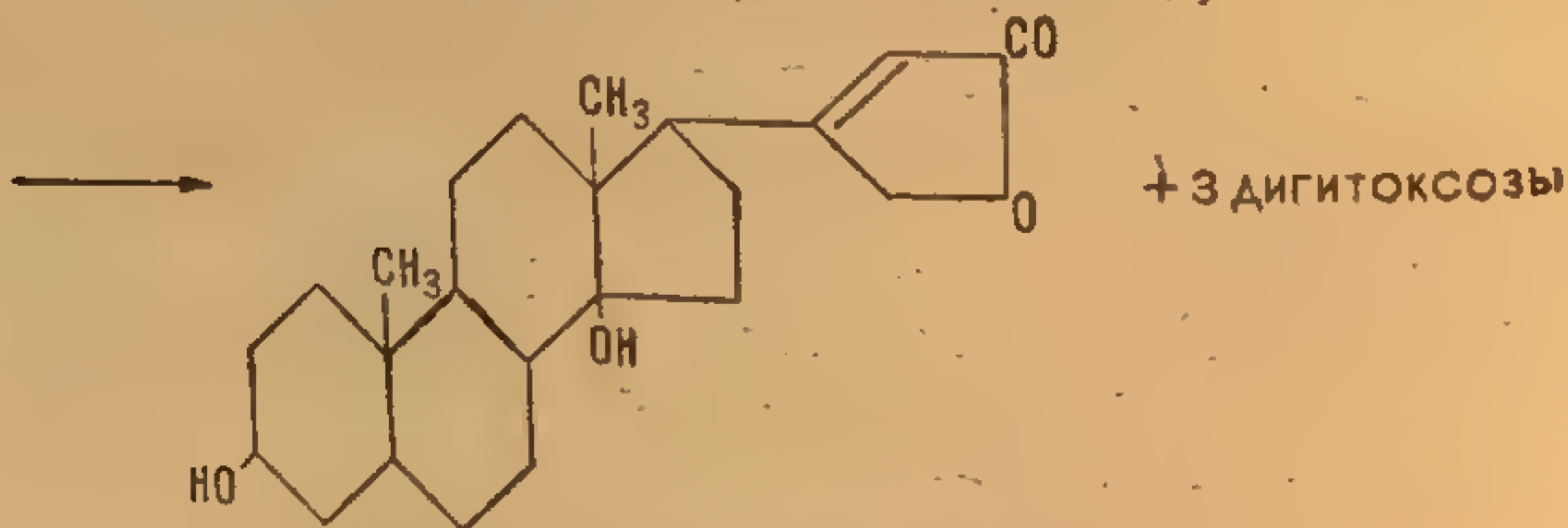
ПУРПУРЕАГЛИКОЗИД А («ПЕРВИЧНЫЙ» ГЛИКОЗИД)

ФЕРМЕНТ



ДИГИТОКСИН («ВТОРИЧНЫЙ» ГЛИКОЗИД)

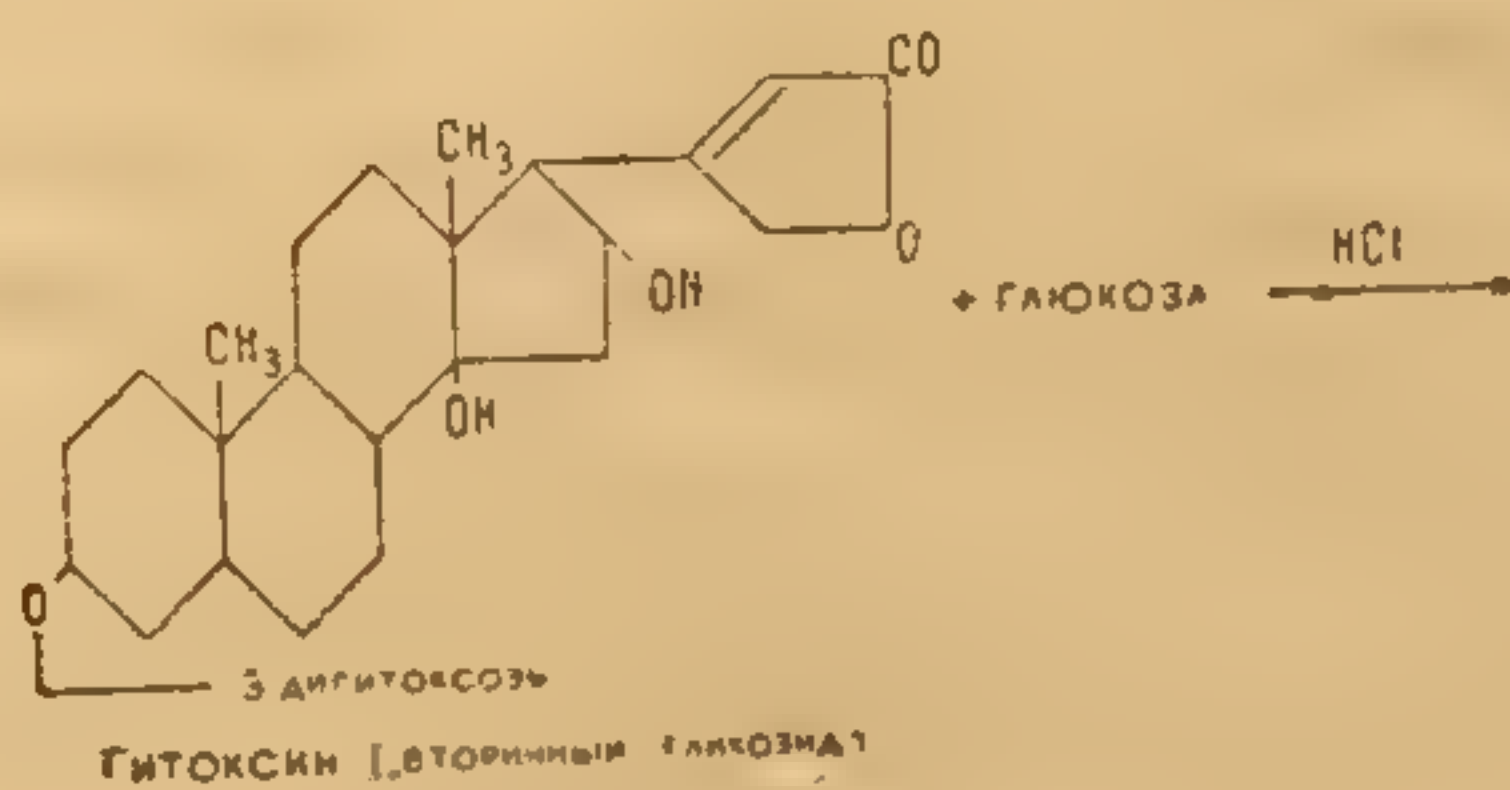
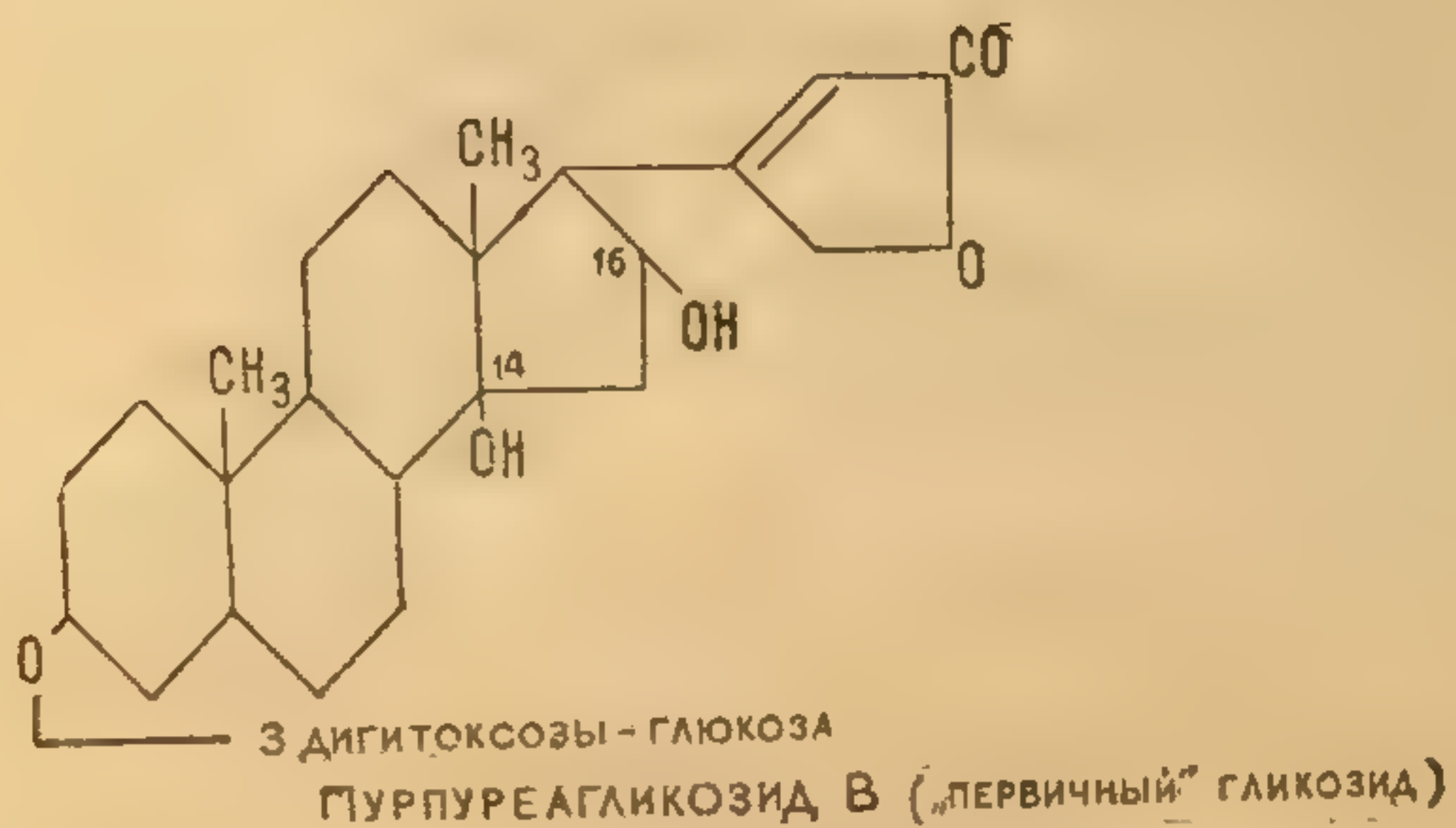
+ ГЛЮКОЗА HCl



ДИГИТОКСИГЕНИН (АГЛИКОН)

Пурпуреагликозид  
тем, что в 16-м по  
в. ...







Фармакопейным препаратом наперстянки пурпурной является гитален (*Gitalenum*). Это новогаленовый препарат, получаемый из листьев наперстянки, содержит сумму гликозидов. По внешнему виду — прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость горького вкуса со слабым своеобразным запахом. Выпускается в склянках по 15 мл.

Вторым препаратом являются таблетки «Кордигит» (*Tabulettae «Cordigitum»*). Они готовятся из сухих листьев наперстянки, содержащей сумму гликозидов (дигитоксина и гитоксина), называемой «гиталин». Таблетки имеют серовато-белый цвет.

Наперстянка шерстистая (*Digitalis Lanata*) представляет собой травянистое многолетнее растение семейства норичниковых (*Scrophulariaceae*). Первичными гликозидами в наперстянке шерстистой являются: дигиланид (ланатозид) А, дигиланид (ланатозид) В и дигиланид (ланатозид) С.

Все эти гликозиды очень близки к гликозидам пурпурной наперстянки. Разница лишь в том, что дигиланиды помимо агликона и сахарной части (одинаковых с пурпурной наперстянкой) имеют еще остаток уксусной кислоты.

При гидролитическом расщеплении дигиланида А (первичного гликозида) отщепляется остаток уксусной кислоты, при этом получается деацетилдигиланид А (I), соответствующий пурпуреагликозиду А (первичному гликозиду пурпурной наперстянки), при дальнейшем гидролизе образуется дигитоксин (II) (вторичный гликозид пурпурной наперстянки А). Гидролиз дигиланида В также приводит к гитоксину (III) (вторичному гликозиду наперстянки пурпурной В).

Дигиланид С, отщепляя под действием фермента уксусную кислоту и глюкозу, дает новый гликозид-дигоксин (IV), не содержащийся в пурпурной наперстянке.

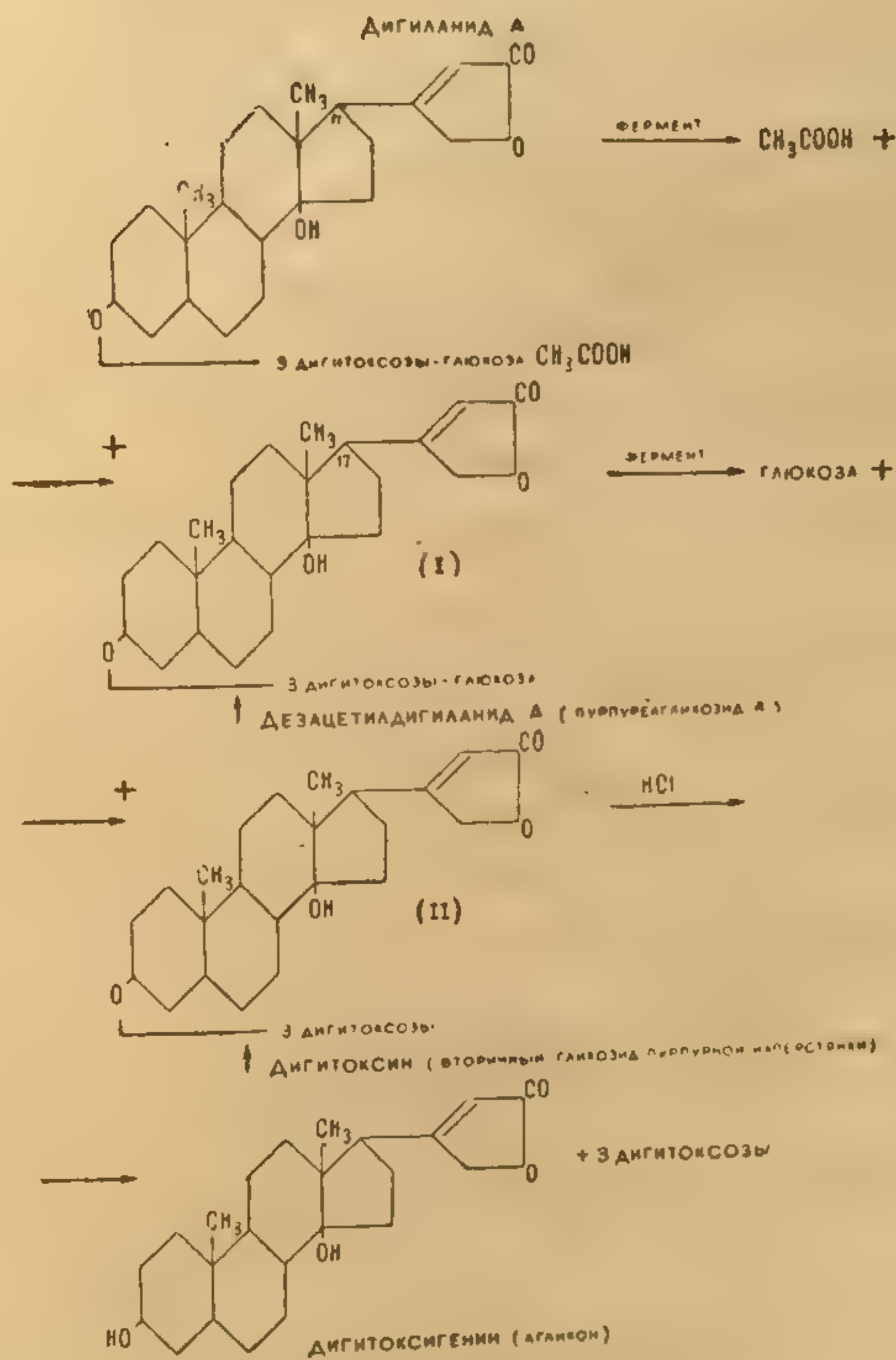
Таким образом, химически наперстянка шерстистая отличается от пурпурной наличием в ней гликозида дигоксина.

Гидролитический распад дигиланидов может быть представлен следующей схемой:

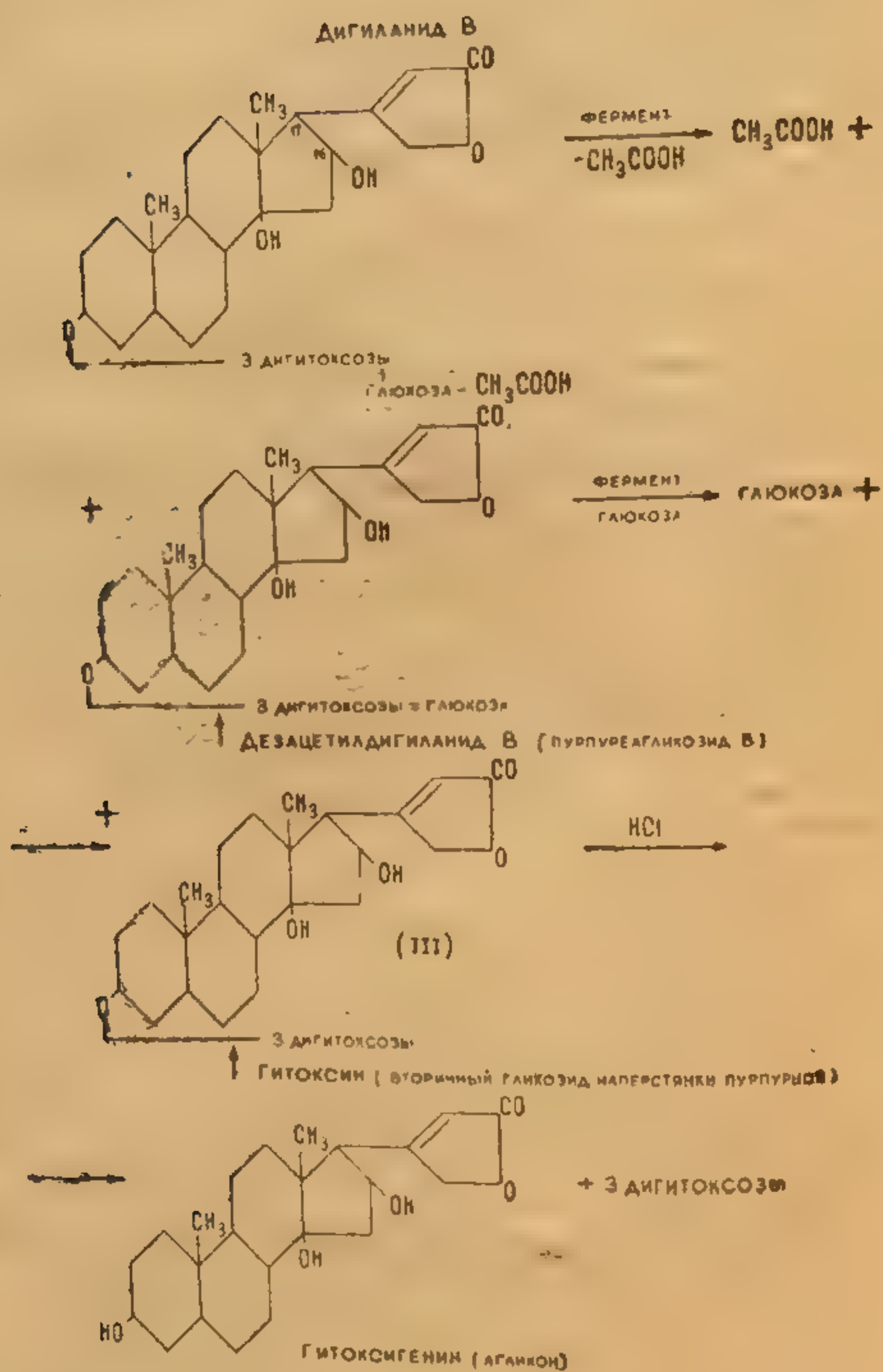
Дигиланид А является наиболее распространенным гликозидом наперстянки шерстистой.



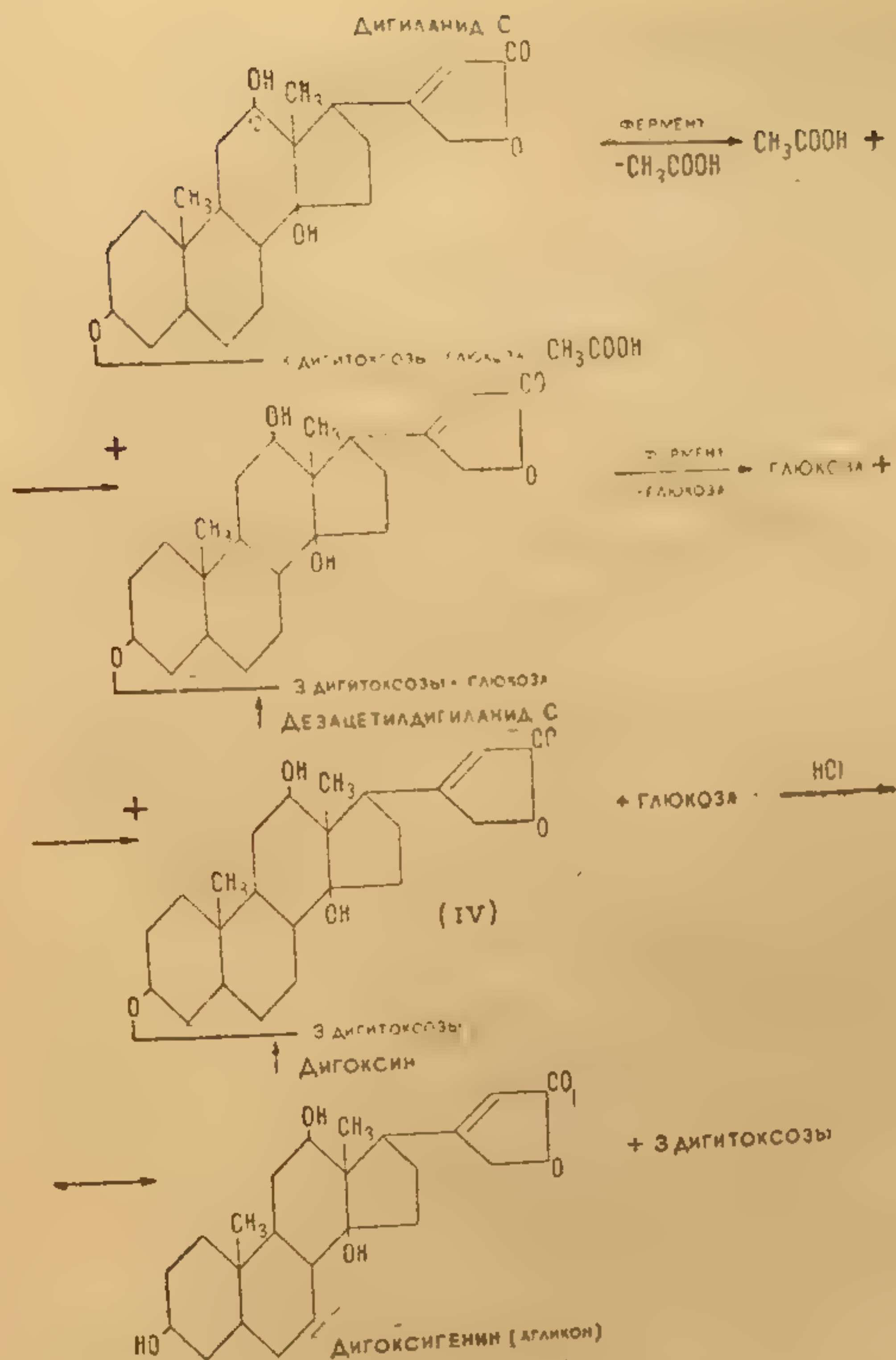
мой яв-  
 ат, по-  
 тикози-  
 слегка  
 образ-  
 т» (Та-  
 в напер-  
 и гиток-  
 овато-бе-  
 ставляет  
 оричничко-  
 в напер-  
 ) А, диги-  
 пурпурной  
 ы помимо  
 мой напер-  
 а А (пер-  
 й кислоты,  
 ответствую-  
 пурпурной  
 уется диги-  
 рстянки А).  
 ксину (III)  
 та уксусную  
 (IV), не  
 тистая отли-  
 дигоксина.  
 т быть пред-  
 енным глице-





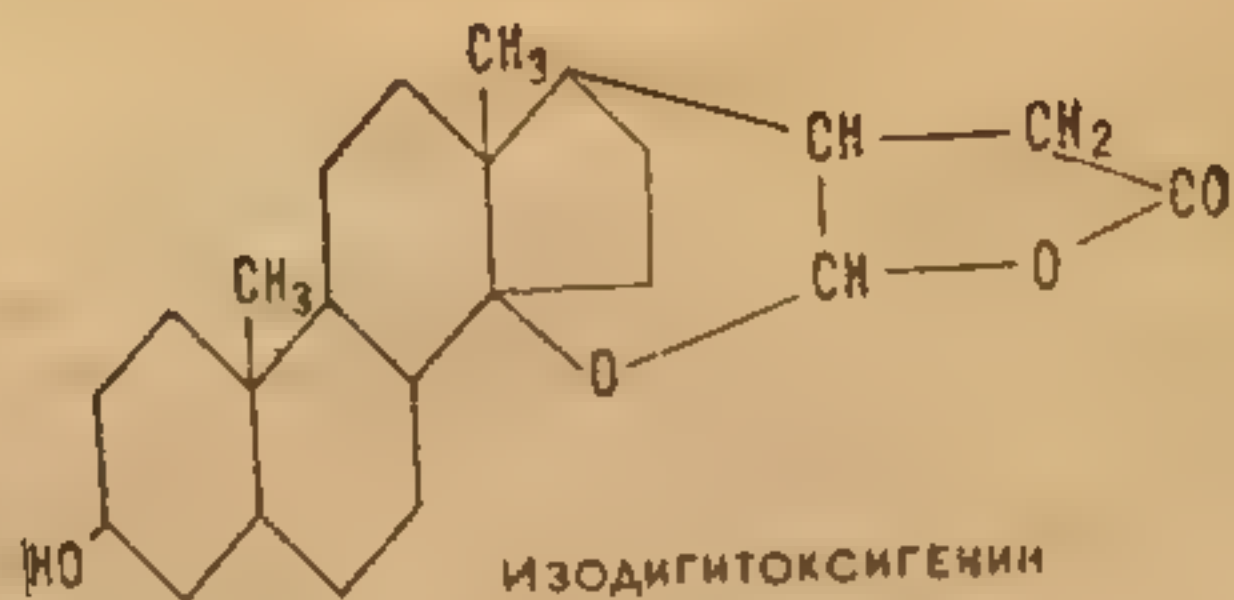




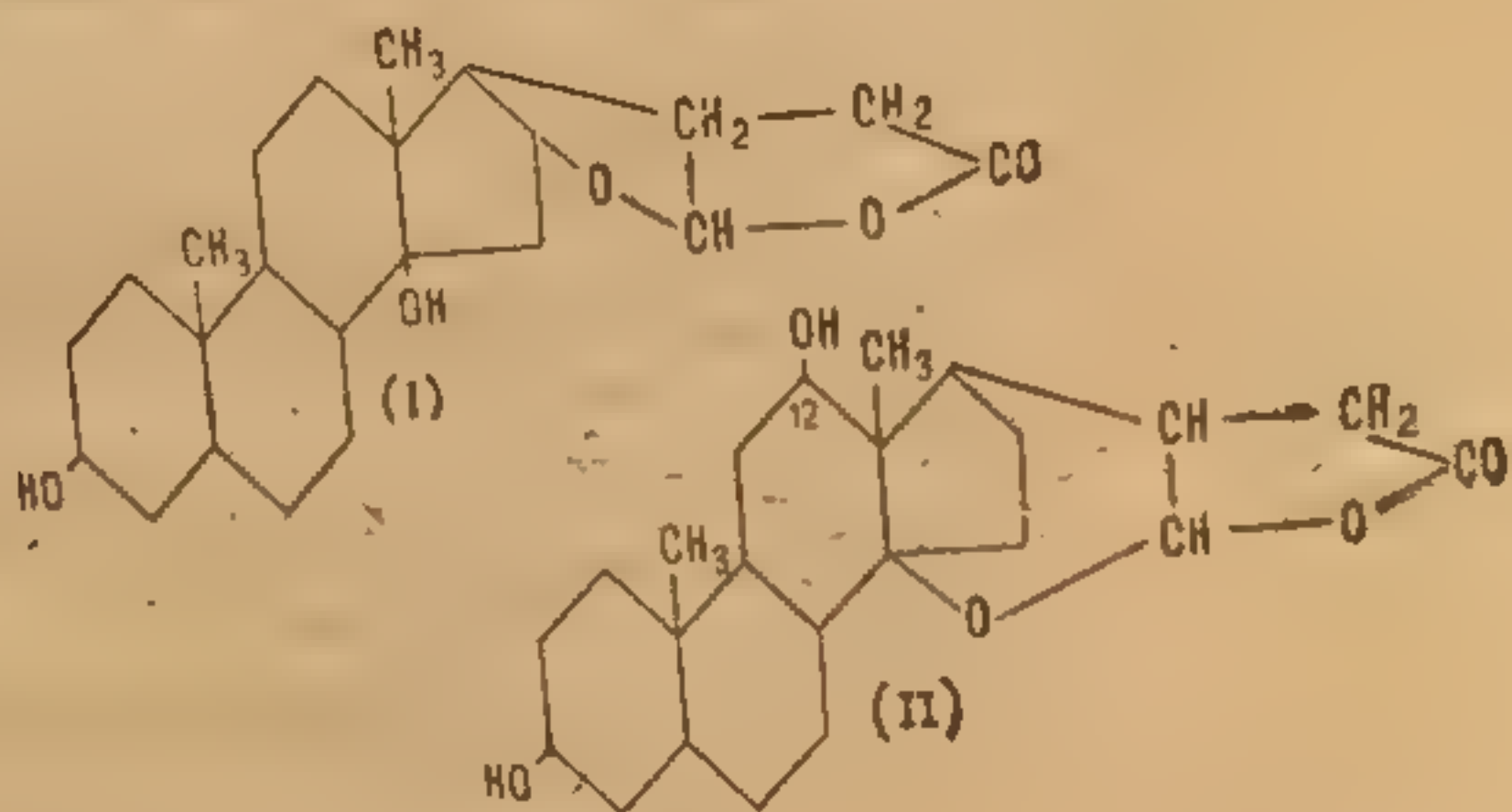


Гликозиды нестойки в присутствии сильных щелочей вследствие наличия в их молекуле лактонного кольца. Разрушение его под влиянием щелочной среды приводит к снижению активности гликозидов, вследствие образования малоактивного изоаглюкона.





Соответственно образуются изогитоксигенин (I) и изоди-  
гитоксигенин (II).



Фармакопейными препаратами наперстянки шерстистой являются: лантозид (**Lantosidum**) — новогаленовый препарат, получаемый из листьев наперстянки шерстистой. Представляет собой прозрачный спиртовой (70°) раствор, желто-зеленого цвета, горького вкуса. Применяется внутрь в виде капель.

Диланизид (**Dilanisidum**) — новогаленовый препарат, представляющий собой спиртовой (20°) раствор суммы гликозидов наперстянки шерстистой. Получается из листьев. Это прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета, горького вкуса. Выпускается в ампулах по 1 мл.

#### Гликозиды строфанта

Строфант — это многолетнее тропическое растение (семейство кутровых — *Aprocynaceae*), семена которого содержат активный сердечный гликозид строфантин.

Существуют разные виды строфанта: *Strophanthus Gratus* (гладкий), *Strophanthus Kombe*, *Strophanthus hispidus*.

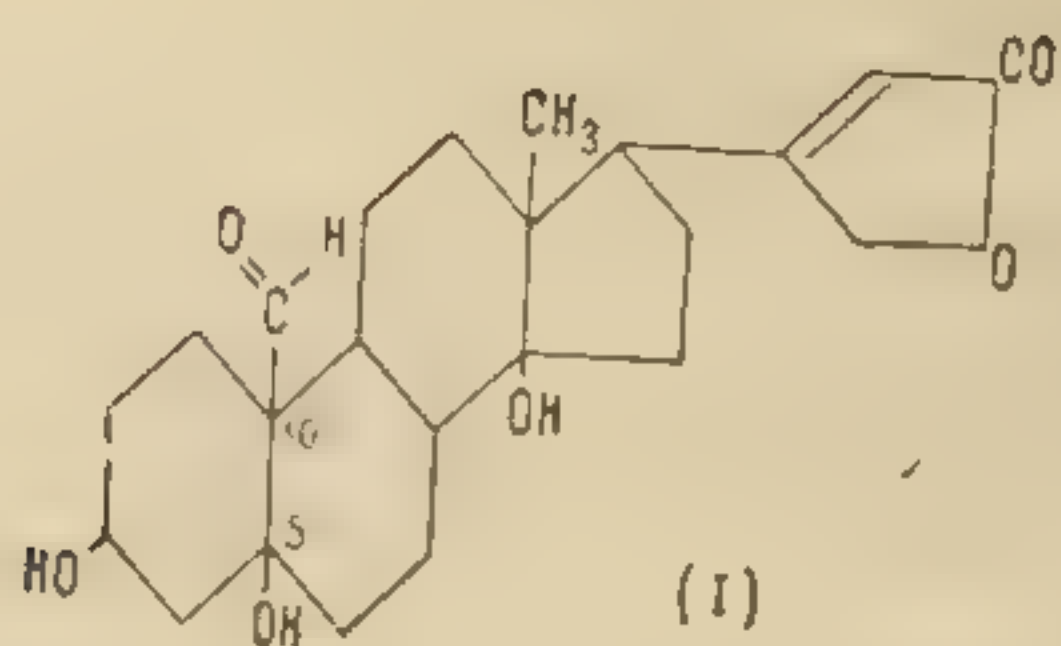
В зависимости от вида строфанта, из семян которого получают строфантин, последний обозначают соответственно: G-строфантин, K-строфантин, h-строфантин.

Все строфантины содержат один и тот же агликон — строфантидин (I) и отличаются лишь характером сахарного компонента.

Строфантин  
чем дополнит  
альдегидной гр  
вышенная реак  
альдегидная гр  
Фармакопей  
строфантин-К  
Строфантин  
ных гликозидов  
держит три осн  
гликозид), К-с  
строфантодол.



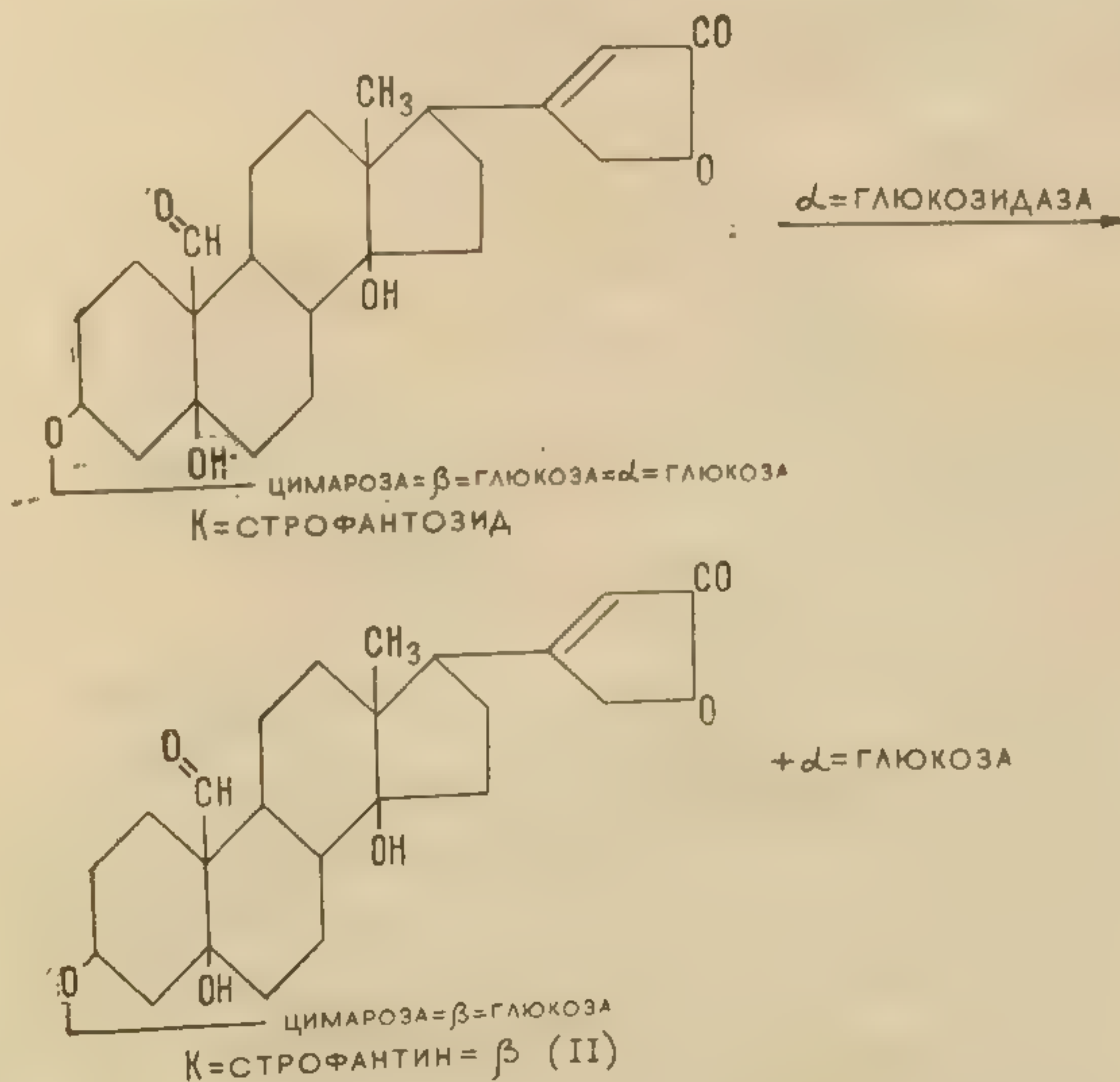




Строфантиндин отличается от агликона наперстянки наличием дополнительной гидроксильной группы в положении 5 и альдегидной группы в положении 10. Этим объясняется повышенная реакционная способность этого гликозида, так как альдегидная группа весьма реакционноспособна.

Фармакопейными препаратами строфанта являются — строфантин-К и настойка строфанта.

**Строфантин-К (Strophantinum-K)** состоит из смеси сердечных гликозидов, выделяемых из семян строфанта Kombe и содержит три основных гликозида: К-строфантозид (первичный гликозид), К-строфантин (продукт частичного гидролиза) и строфантодол.





При ферментативном гидролизе первичного гликозида (К-строфантозида)  $\alpha$ -глюкозидазой отщепляется одна молекула глюкозы и образуется вторичный гликозид: К-строфантин- $\beta$  (II).

В случае действия строфантобиозы может отщепляться 2 молекулы глюкозы с образованием цимарина.

Q\*-цимароза —  $\beta$ -глюкоза- $\alpha$ -глюкоза строфантобиоза

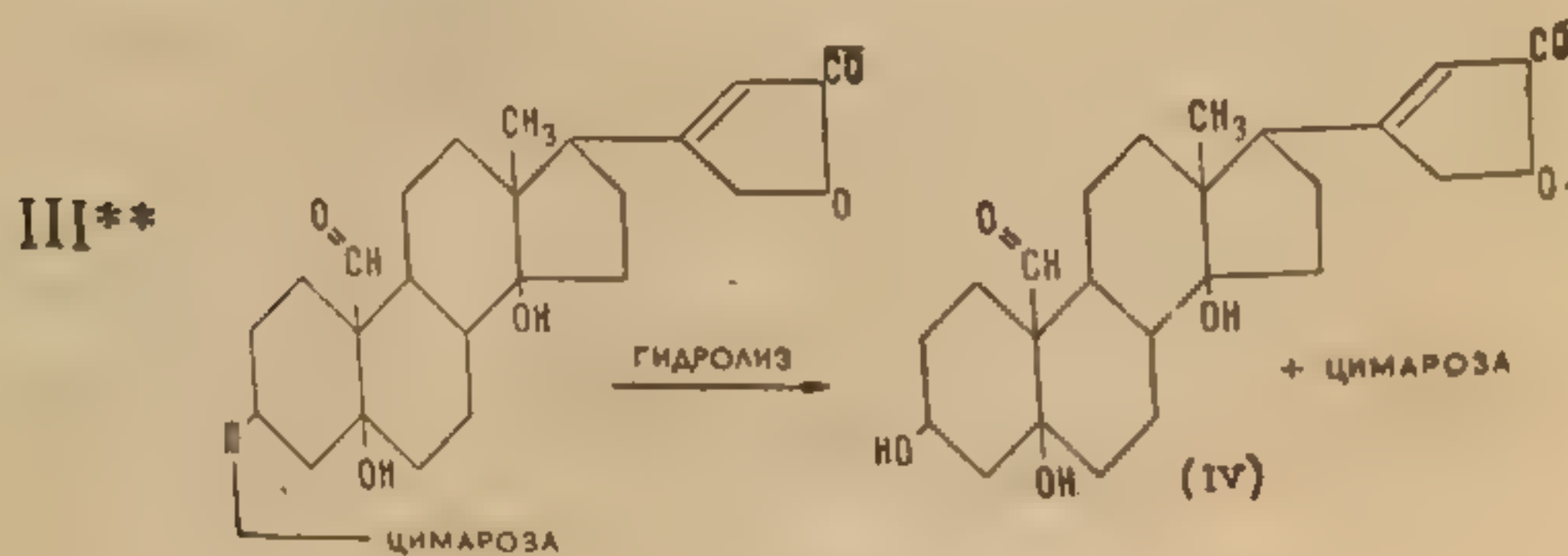
Q-цимароза + 2 глюкозы

Если применять кислотный гидролиз, то К-строфантозид сразу расщепляется на агликон (строфантин-Q) и сахарный компонент строфантотриозу, состоящую из цимарозы и двух молекул глюкозы.

Q-цимароза — 2 глюкозы  $\xrightarrow{\text{кислотный гидролиз}}$

$\rightarrow$  Q + цимароза + 2 глюкозы

В 1946 г. из строфанта Комбе изолировали новый гликозид — цимарол [строфантодол (III)], который при гидролизе распадается на строфантин-Q (IV) и цимарозу.



Как видно из формулы, агликон строфантодола отличается от строфантинина тем, что в положении 10 альдегидная группа восстановлена до первичного спирта.

\* Q — условное обозначение агликона строфантинина.

\*\* В формулах III и IV вместо альдегидной группы следует считать первично-спиртовую ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ).



Строфантин-К представляет собой белый кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Вращает плоскость поляризованного луча света вправо. Водные растворы устойчивы при pH 5—7 и разрушаются на свету. При смачивании порошка препарата концентрированной серной кислотой образуется зеленое окрашивание. Характерна реакция с нитропруссидом натрия в щелочной среде.

При нагревании с резорцином и концентрированным раствором соляной кислоты возникает розовое окрашивание. При нагревании раствора строфантина в уксусной кислоте с раствором ванилина в соляной кислоте выпадает темно-синий осадок.

В этих же условиях дигитоксин дает индигосинее окрашивание. При испытании на чистоту следует проверить отсутствие примесей кальция и сульфатов, сульфатной золы, свободных моносахаридов (с раствором Феллинга) и определить предельное содержание влаги.

Активность препарата определяется биологическим методом. Строфантин является нестойким гликозидом и при приеме внутрь малоэффективен, поэтому применяется чаще внутривенно. Выпускается в ампулах по 1 мл 0,05% раствора. Относится к списку А. Хранить следует в защищенном от света месте.

Фармакопейным препаратом является также настойка строфанта, в состав которой входит строфантин.

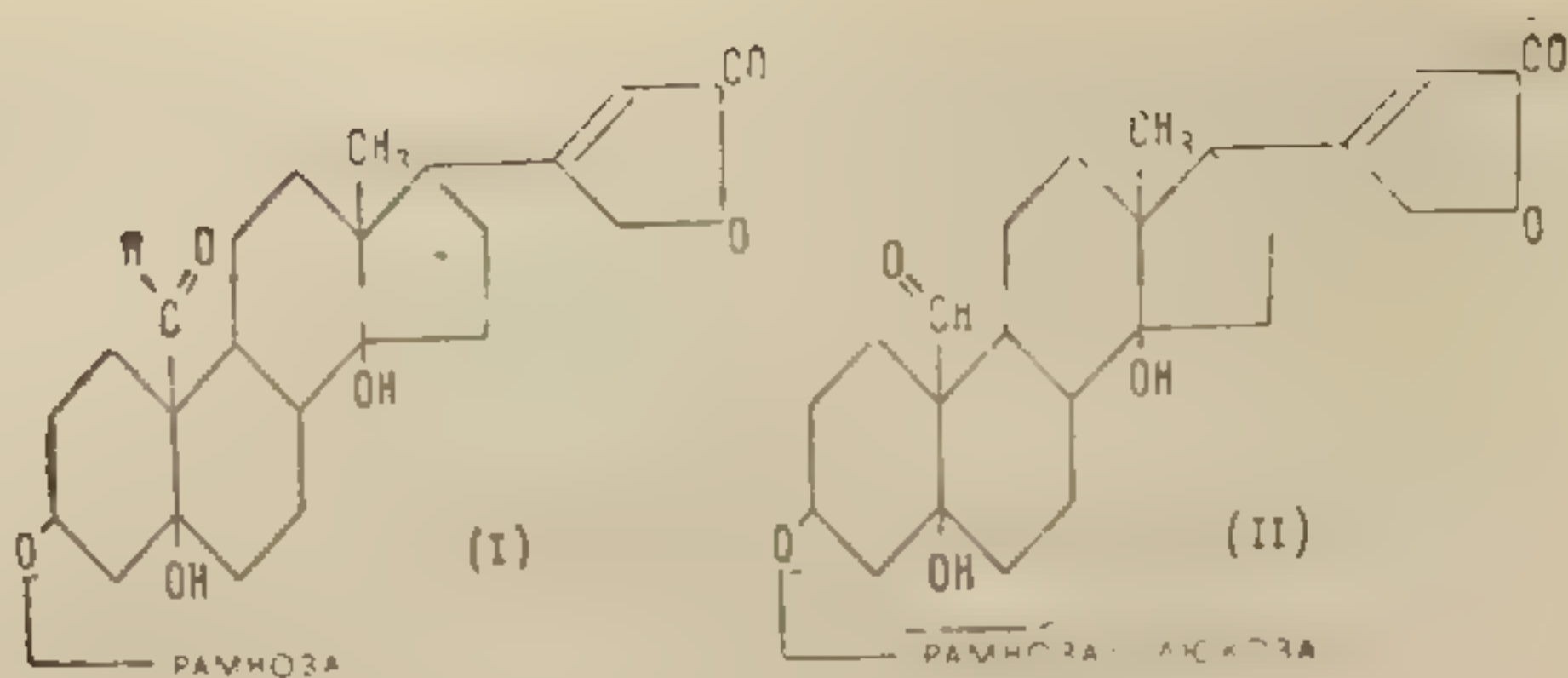
**Настойка строфанта (Tinctura Strophanthi)** представляет собой прозрачную жидкость буровато-желтого цвета, своеобразного запаха и горького вкуса. Готовят из семян строфанта, обезжиренных петролейным эфиром. Настойка готовится на 70° спирте. Анализ проводится теми же реакциями, что и строфантина. Применяется внутрь и внутривенно вместе с глюкозой.

### Гликозиды ландыша

Ландыш майский (*Convallaria majalis*, семейство лилейных (Liliaceae), содержит сердечные гликозиды, близкие по химическому строению к гликозидам строфанта.

Основными гликозидами ландыша являются конваллятоксин (I) и конваллозид (II).





Конваллятоксин получают из листьев и цветков ландыша, конваллозид — из семян. Агликоном того и другого гликозида является строфантин. При гидролизе конваллозида образуется конваллятоксин и глюкоза. Фармакопейными препаратами являются:

**Конваллятоксин (Convallatoxinum)** — белый кристаллический порошок, трудно растворим в воде, растворим в спирте и ацетоне, горького вкуса, температура плавления 212—213°. Подлинность определяется общепринятыми реакциями на сердечные гликозиды. Применяется внутривенно, так как при приеме внутрь малоактивен. Выпускается в ампулах в виде водного 0,03% раствора. Конваллятоксин входит в состав настойки ландыша (*Tinctura Convallariae*). Относится к списку А.

**Конвазид (Konvasidum)** — новогаленовый препарат, получаемый из цветов майского ландыша. Представляет собой прозрачную жидкость желтоватого цвета, своеобразного запаха. Применяют внутрь и внутривенно. Выпускается в ампулах и флаконах по 15 мл. Относится к списку Б.

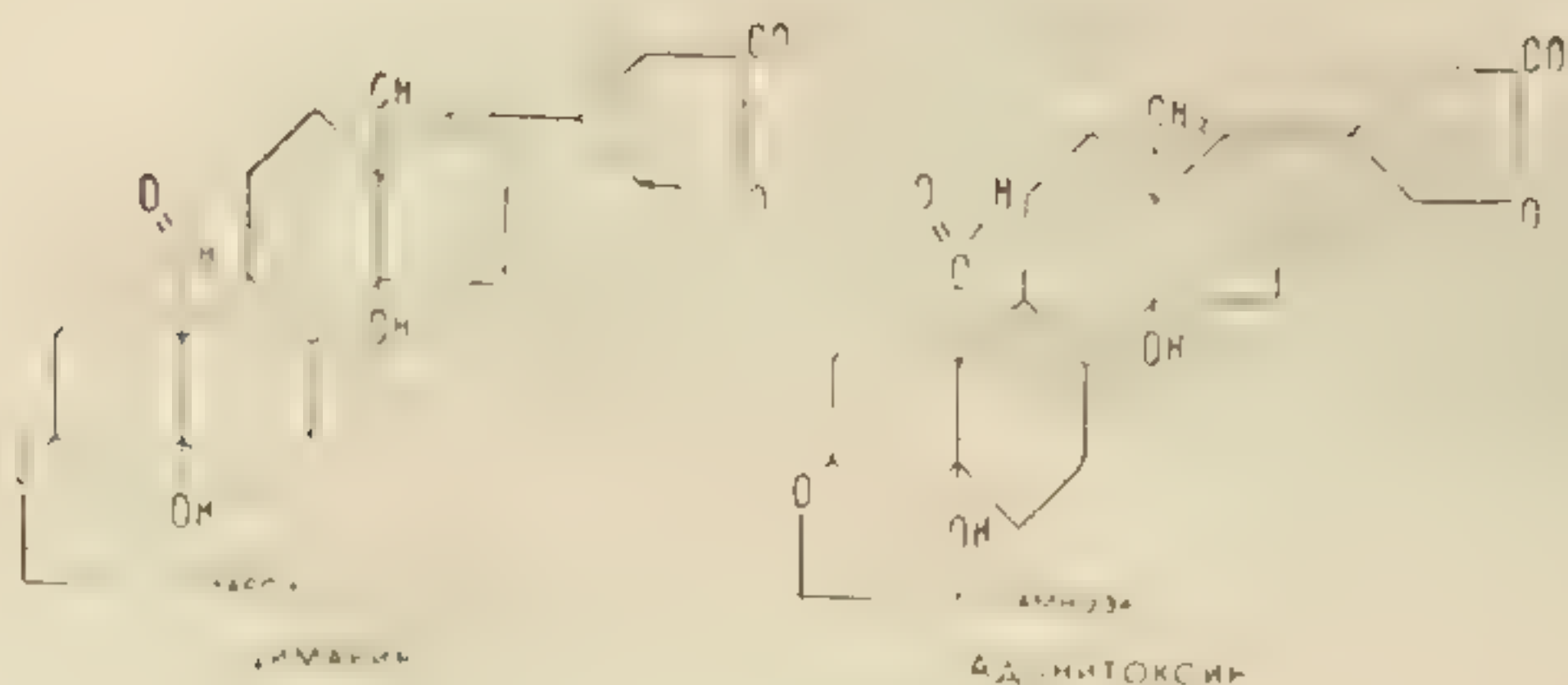
**Коргликон (Corglyconum)** содержит сумму гликозидов из листьев ландыша, очищенных от балластных веществ. Представляет собой аморфный порошок желтого цвета, трудно растворимый в воде, легко растворим в спирте и ацетоне. Применяют внутривенно в виде 0,06% водного раствора. Относится к списку Б.

Активность препаратов ландыша определяется биологическим методом.

### Гликозиды черной горки

Горицвет весенний или черная горка (*Adonis vernalis*), семейство лютиковых (*Ranunculaceae*), содержит гликозиды, основными из которых являются цимарин и адонитоксин.





Оба гликозида содержат в качестве агликона строфантин и отличаются между собой сахарным компонентом. По характеру действия гликозиды горичвета близки к гликозидам наперстянки, но они менее стойки и действие их непродолжительно.

Фармакопейным препаратом является адонизид (*Adonisidum*) — новогаленовый препарат, получаемый из травы горичвета весеннего. По внешнему виду это прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета, своеобразного запаха. При испытании на чистоту определяют рН раствора, величина которого должна быть 5,0—6,5.

Количественное содержание проводится либо биологическим методом, либо химическим. Последний основан на определении оптической плотности продукта взаимодействия гликозида цимарина с пикратом натрия (колориметрия). Применяется внутрь, внутривенно и под кожу. Выпускается в склянках по 15 мл и в ампулах по 1 мл. Хранить следует в прохладном, защищенном от света месте. Относится к списку Б. Активность препарата проверяется ежегодно.

За последние 20 лет получено большое число кристаллических веществ из группы сердечных гликозидов. Изучено химическое строение многих сердечных гликозидов, изучалась зависимость между химической структурой и фармакологическим действием. Так, было установлено, что замена в агликоне циклопентанпергидрофенантренового ядра производными бензола, нафталина, составляющими часть основного ядра, а также изменение связи между основным ядром и активным лактоном приводит к исчезновению физиологического действия. Последнее обусловлено присутствием обеих частей агликона — циклопентанпергидрофенантреновой системы и лактонной группировки, непосредственно связанных между собой. Важное значение в проявлении физиологического действия гликозидов имеют гидроксильные группы.



Эти работы явились основой для экспериментальных работ по синтезу сердечных гликозидов. Работы по синтезу сердечных гликозидов были направлены, с одной стороны, на синтез агликонов, и с другой стороны — на синтез гликозидов из природных агликонов. В 1951 г. был осуществлен частичный синтез конваллятоксина.

Сердечные гликозиды обладают исключительной терапевтической ценностью при явлениях сердечной недостаточности. Помимо сердца они влияют на сосуды, в связи с чем их считают также сердечно-сосудистыми средствами.

Установлено, что характер и механизм действия разных сердечных гликозидов на сердечно-сосудистую систему в общем одинаковы. В то же время каждому из них свойственны некоторые и свои особенности, как например, сила, продолжительность и скорость проявления действия, кумуляция и пр.

\* \* \*

Витамины представляют активные в очель м. нообразной химическ. правильного течени

Основоположники врач Н. И. Лунин. Витамины были открыт ствительности. Поль спастя после открыт в 1911 г. из рисовы торсе могло излечив Это вещество бы чает «жизненный ам то амилная группа этому термин «вита точен. В настоящее арактерно присутст на различного хара альная и др.).

Витамины, как пр ловека, а доставляе одержатся в орган еединении со спец газу ферментные с тьно, что витамин и пользуются им в построения тканей.

Когда в организ тех или иных витам тьворять его физич витаминоз. Если в нескольких в. Тот же время



## ВИТАМИНЫ

Витамины представляют собой сложные, биологически активные в очень малых дозах органические соединения разнообразной химической природы, которые необходимы для правильного течения жизненных функций в организме.

Основоположником учения о витаминах является русский врач Н. И. Лунин. Зарубежные ученые утверждают, что витамины были открыты Функом, но это не соответствует действительности. Польский биохимик Функ только 30 лет спустя после открытия витаминов Н. И. Луниным получил в 1911 г. из рисовых отрубей кристаллическое вещество, которое могло излечивать больных от «бери-бери».

Это вещество было названо им «витамином», что означает «жизненный амин». Однако впоследствии оказалось, что аминная группа содержится не во всех витаминах, поэтому термин «витамин», предложенный Функом, не совсем точен. В настоящее время установлено, что для витаминов характерно присутствие в их молекуле гидроксильной группы различного характера (фенольная, спиртовая, карбоксильная и др.).

Витамины, как правило, не синтезируются в организме человека, а доставляются ему с пищей в готовом виде. Они содержатся в организме в очень малых количествах либо в соединении со специфическими белковыми молекулами, образуя ферментные системы, либо в свободном виде. Характерно, что витамины не доставляют организму энергии и не используются им в качестве пластического материала для построения тканей.

Когда в организм не поступает достаточного количества тех или иных витаминов, которые могли бы полностью удовлетворить его физиологические потребности, развивается гиповитаминоз. Если организм ощущает недостаток одновременно в нескольких витаминах, развивается полиавитаминоз. Долгое время считалось, что витамины можно применять в неограниченном количестве. Однако в дальнейшем оказалось, что неограниченный прием витаминов ведет к скоплению в организме его излишков. Это приводит к тому,



что развивается тяжелое заболевание — гипервитаминоз. Так, например, избыток витамина К способствует возникновению тромбофлебита (закупорки вен).

В настоящее время известны вещества, которые применяются для борьбы с явлениями гипервитаминоза, так называемые антивитамины или ингибиторы. Они обладают действием противоположным тому или иному витамину и поэтому способны снимать явления гипервитаминоза. Такие антагонисты существуют в настоящее время для большинства витаминов.

### Классификация витаминов

Первоначально существовала буквенная классификация витаминов, т. е. по мере открытия отдельных витаминов их обозначали буквами латинского алфавита, а также по их биологическому значению. Например, витамин А — аксерофтол. Недостаток этого витамина вызывает глазное заболевание ксерофтальмию. Витамин Е — токоферол, что значит в переводе с греческого языка «деторождение несущий». По мере увеличения количества открываемых витаминов буквенные выражения расширялись прибавлением к ним цифровых индексов, например, витамин В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub> и т. д.

Буквенная классификация в настоящее время устарела, т. к. она не отражает ни биологической, ни химической сущности витаминов. Следуя биологической сущности витаминов, их стали называть: ретинол (витамин А), эргокальциферол (витамин D), токоферол (витамин Е) и т. д.

Однако эти названия еще не определяют группу, к которой можно было бы отнести тот или иной витамин, а так как количество открываемых витаминов быстро растет, то возникла необходимость сгруппировать их по каким-то близким признакам. До сих пор в этом отношении была принята физическая классификация витаминов, согласно которой все они делились по их растворимости в жирах или воде на две большие группы: жирорастворимые и водорастворимые витамины. Нельзя признать и эту классификацию совершенной, ибо она не отражает всего многообразия сложного химического строения витаминов.

После того, как была установлена химическая природа витаминов, стало ясно, что по своему химическому строению они очень разнообразны. В строение их молекул входят самые разнообразные циклы различных классов органических соединений, а также алифатические соединения. Учитывая тесную связь витаминов с гормонами, близость по химиче-



скому строению с антибиотиками, алкалоидами и многочисленными лекарственными органическими веществами, для которых принята химическая классификация, стало целесообразным классифицировать и витамины по химической структуре их молекулы, т. е. по характеру органических соединений, входящих в их молекулу. Следуя химической классификации, все витамины можно разделить на четыре группы:

I. Витамины алифатического ряда (аскорбиновая кислота, холин, пантотеновая кислота).

II. Витамины алициклического ряда [эргокальциферолы (D), ретинолы (A)].

III. Витамины ароматического ряда [п-аминобензойная кислота, нафтохиноны (вит. K)].

IV. Витамины гетероциклического ряда [токоферолы (E), катехины (P), никотинамид (PP), пиридоксин (B<sub>6</sub>), тиамин (B<sub>1</sub>), рибофлавин (B<sub>2</sub>), кобаламины (группа вит. B<sub>12</sub>), витамины группы фолиевой кислоты].

### Витамины алифатического ряда

#### Аскорбиновая кислота (витамин C)

Аскорбиновая кислота была известна очень давно. Еще в конце XIX века известный русский ученый Пашутин установил, что тяжелое заболевание цинга возникает в результате недостатка в организме какого-то очень важного вещества. Несмотря на то, что в 1922 г. из капусты было получено активное вещество, излечивающее цингу, природа его оставалась неизвестной до 1927 г. В этом же году венгерский ученый Сцент-Гиорги выделил из надпочечников быка кристаллическое вещество, которое обладало резко выраженными восстанавливающими свойствами и излечивало цингу. По латыни цинга означает скорбут, откуда это вещество и получило название «аскорбиновая кислота».

Аскорбиновая кислота (витамин C) широко распространена в природе. Наиболее богат ею растительный мир. Особенно много витамина C содержится в свежих овощах — салате, капусте, крапиве, свекле, картофеле, а также в фруктах и ягодах — лимонах, апельсинах, черной смородине, шиповнике, барбарисе, яблоках (особенно антоновских) и др. Много витамина C содержится в хвое.

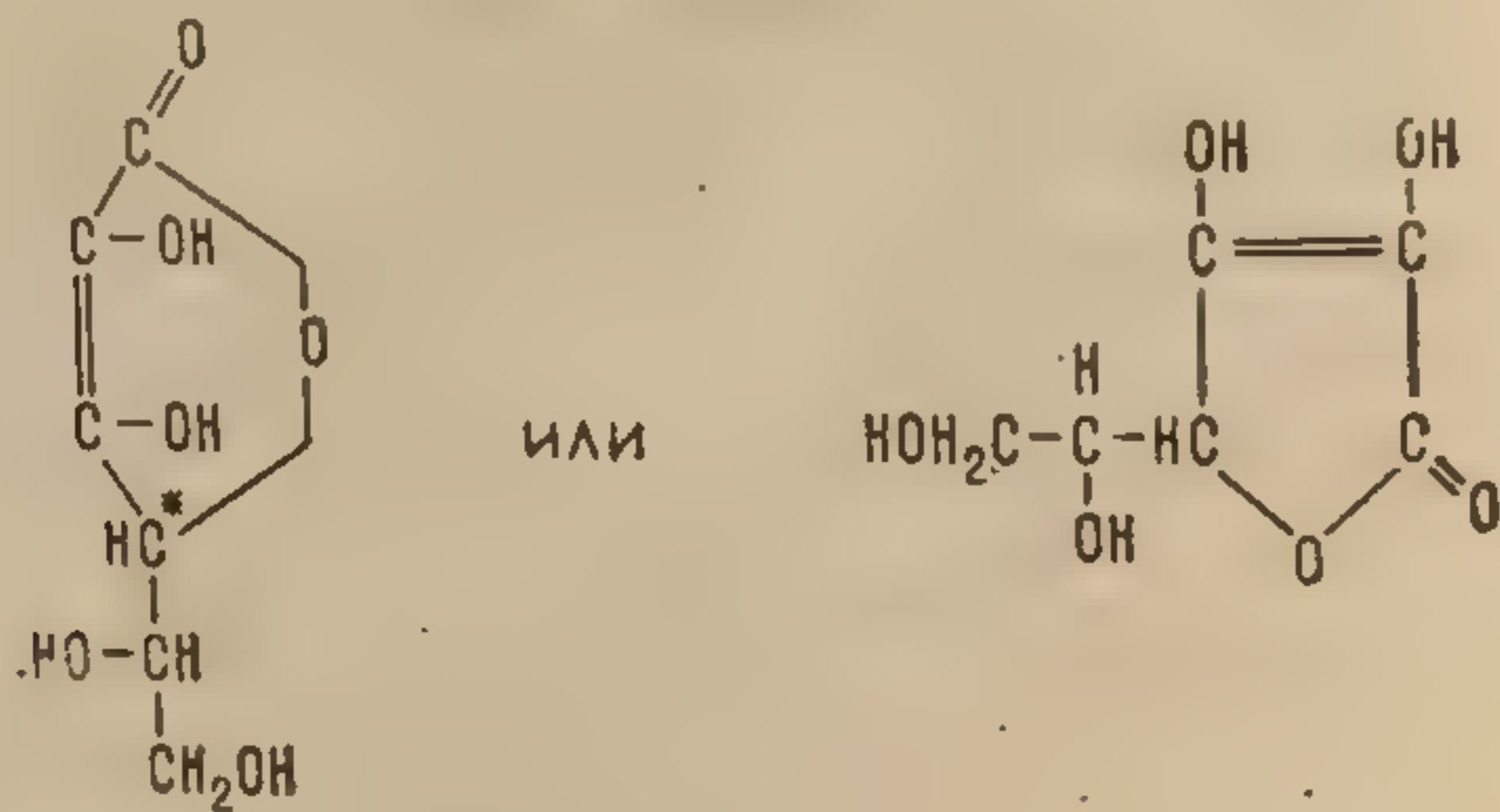
Химическая структура молекулы витамина C была установлена лишь в 1933 г. Было обнаружено, что аскорбиновая кислота обладает сильной восстановительной способностью.



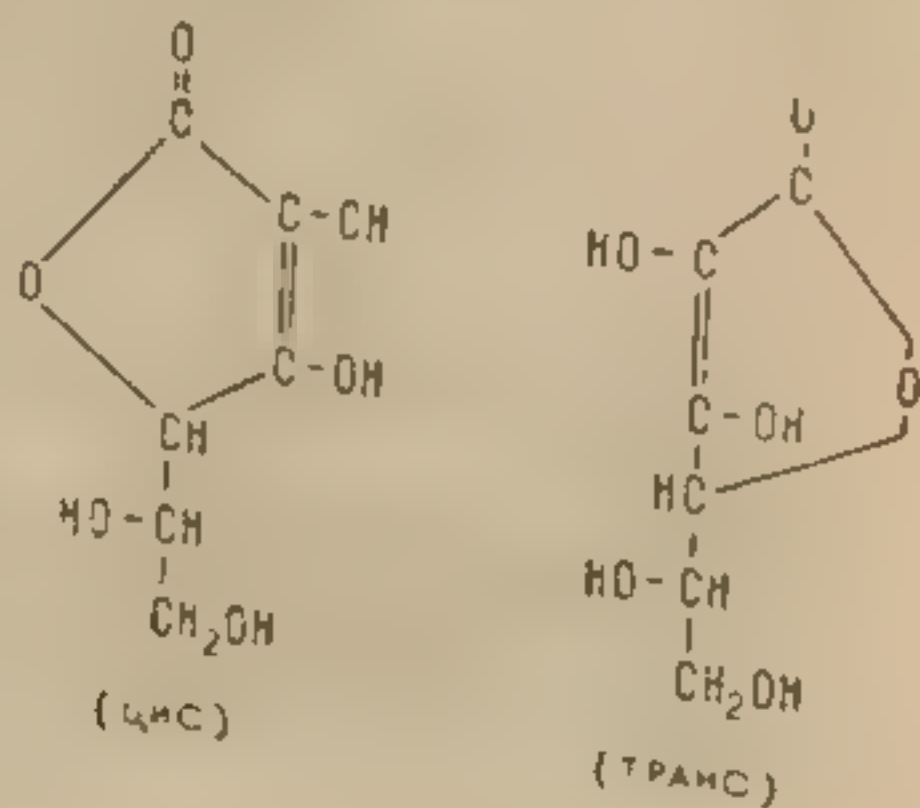
Раствор Феллинга, азотнокислое серебро и перманганат калия восстанавливаются ею при комнатной температуре. Йод в кислом растворе обесцвечивается, красящие вещества восстанавливаются в свои лейкооснования. Аскорбиновая кислота дает ряд цветных реакций, известных для моносахаридов.

Все эти свойства вызвали предположение, что витамин С по химической природе должен иметь близкое родство с сахароподобными веществами.

Эмпирическая формула витамина С. —  $C_6H_8O_6$ . Он способен образовывать тетраметиловый эфир, следовательно в составе его молекулы имеется четыре гидроксильных группы. При каталитическом гидрировании витамина С поглощается один моль водорода, что предполагает одну двойную связь в его молекуле. Далее было установлено наличие в молекуле витамина С пятичленного лактонного кольца. Все эти данные привели к установлению структурной формулы аскорбиновой кислоты, которая имеет следующее строение:



Наличие двойной связи обуславливает наличие цис- и транс-изомеров.



Формула в асимметрических четырех стереоцентрах, но гальванически, но гальванически, только 1-аскорбиновая

В настоящее время аскорбиновая кислота синтезируется из d-глюкозы в количествах при расходе d-глюкозы под давлением в 100

После того, как полученный раствор сорбитовый М. Их необходимо ствуют на микроскопический спирт сорбит в кетон производят с помощью сушено-кислого брожения. Этот процесс не

СН<sub>2</sub>ОН  
НО-С-Н  
НО-С-Н  
Н-С-ОН  
НО-С-Н  
СН<sub>2</sub>ОН  
d-сорбит

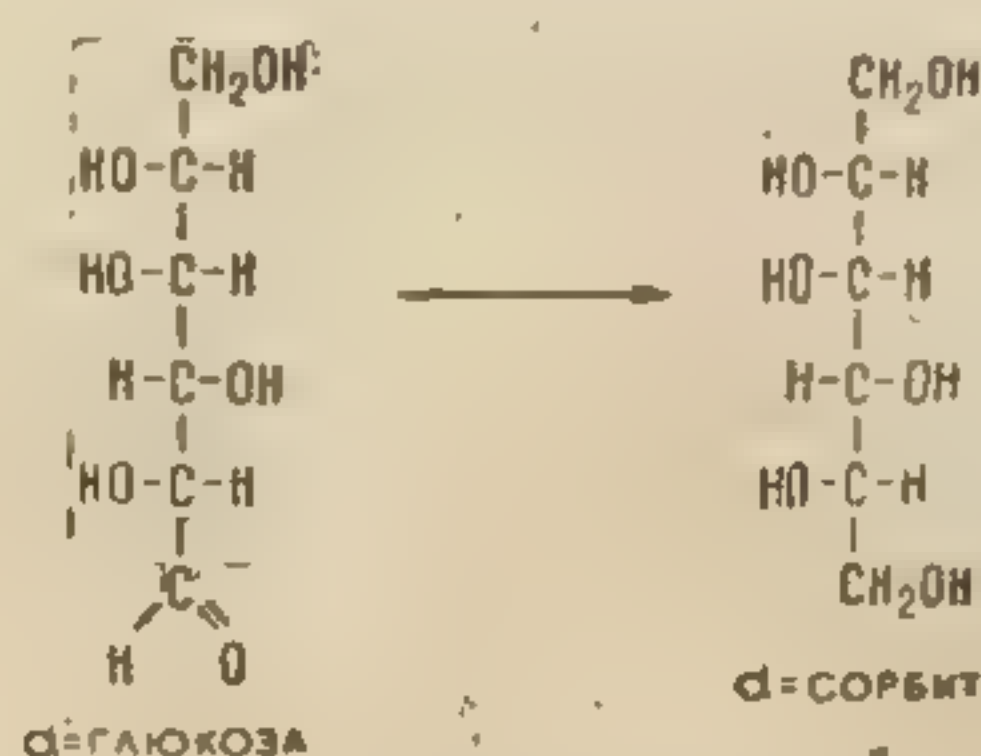
Чтобы окислить до карбоксильной



До сих пор известен только цис-изомер. Как показывает формула, в молекуле аскорбиновой кислоты имеется два асимметрических атома углерода, что обуславливает наличие четырех стереоизомеров. Все четыре изомера получены синтетически, но полной физиологической активностью обладает только l-аскорбиновая кислота.

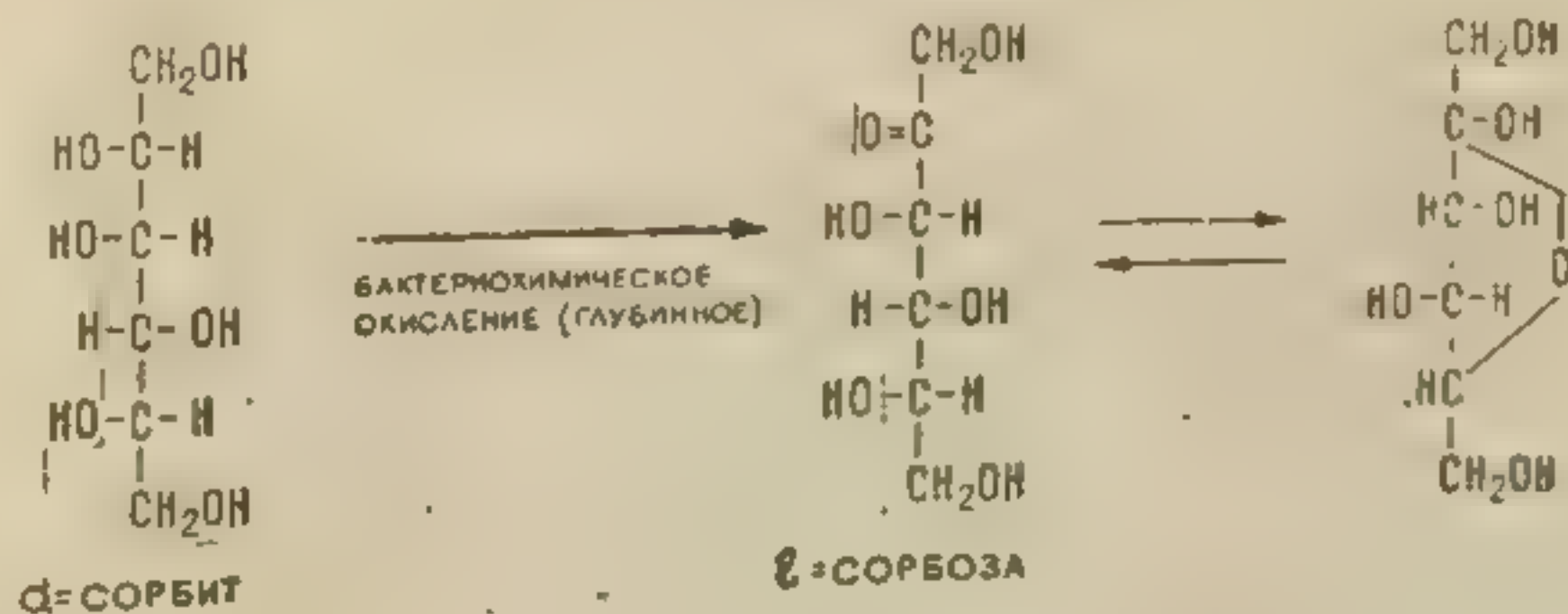
В настоящее время существует много методов синтеза аскорбиновой кислоты, но промышленное значение имеет метод синтеза из d-глюкозы, которая получается в больших количествах при расщеплении крахмала серной кислотой.

d-глюкозу подвергают каталитическому восстановлению при давлении в 100 атмосфер, применяя Ni-катализатор.



После того, как прошло восстановление глюкозы, полученный раствор сорбита содержит некоторое количество солей Ni. Их необходимо удалить, т. к. они избирательно действуют на микроорганизмы, которые далее превращают спирт сорбит в кетозу (сорбозу). Окисление спирта сорбита производят с помощью микроорганизмов, вызывающих уксусно-кислое брожение в течение 16—24 часов.

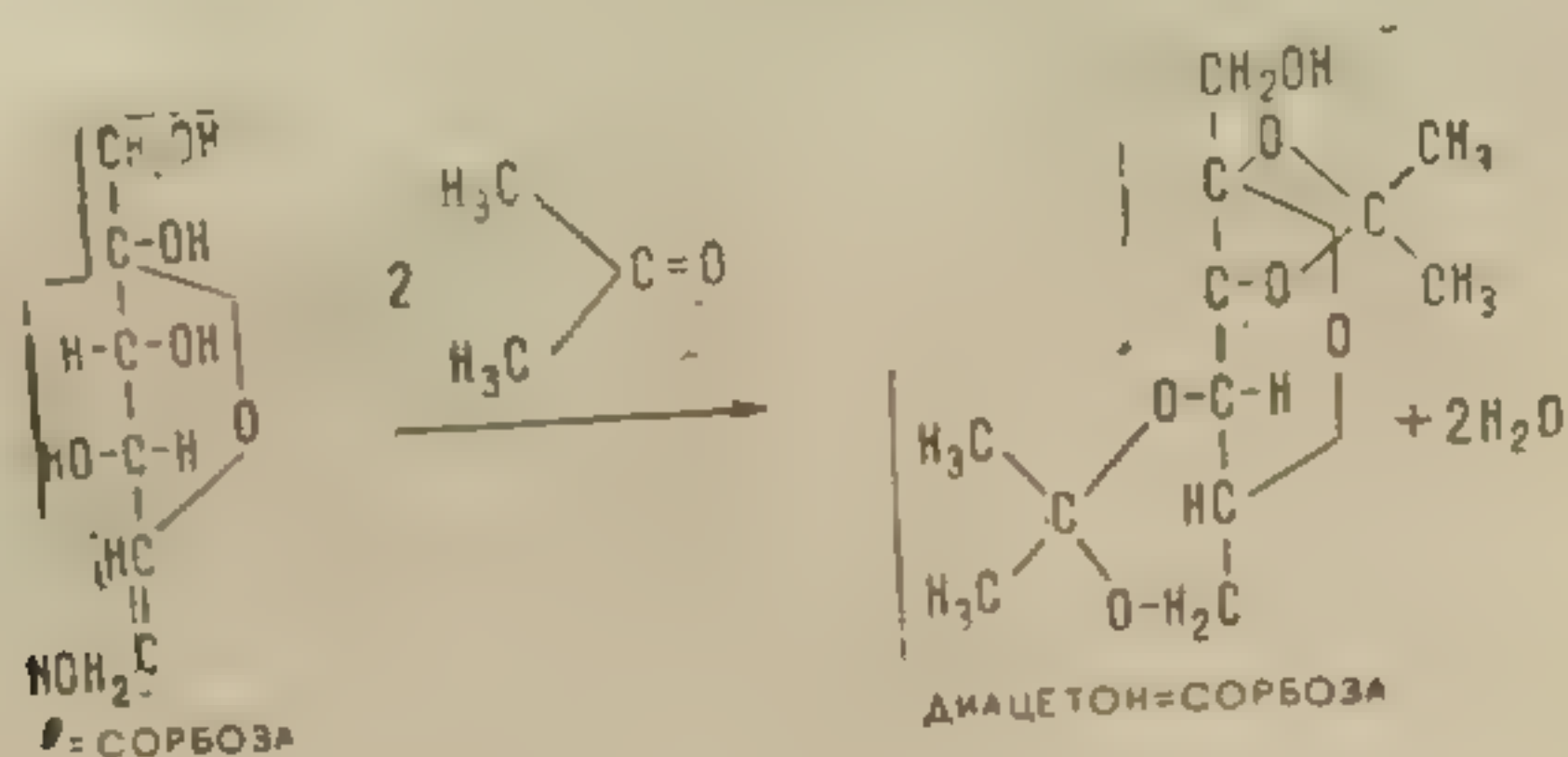
Этот процесс носит название глубинного окисления.



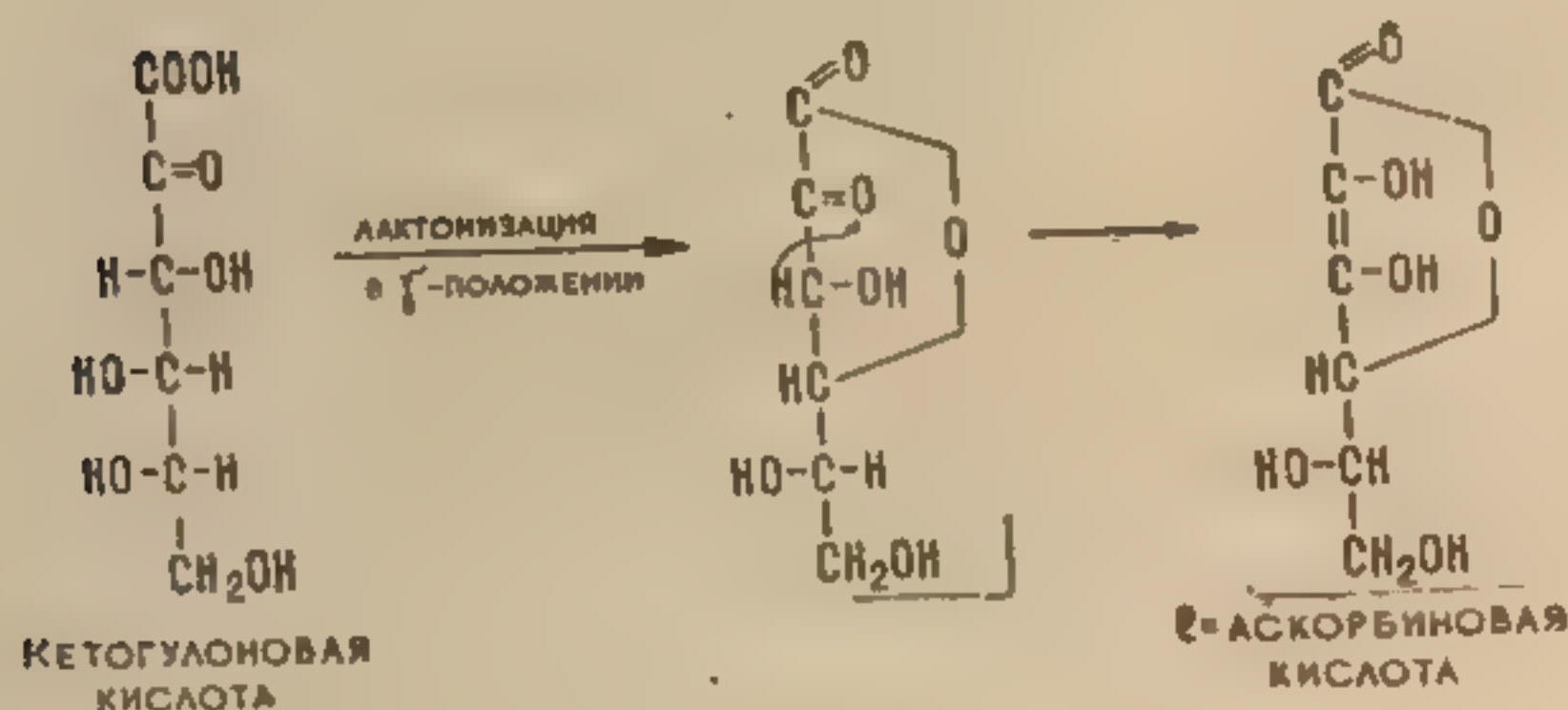
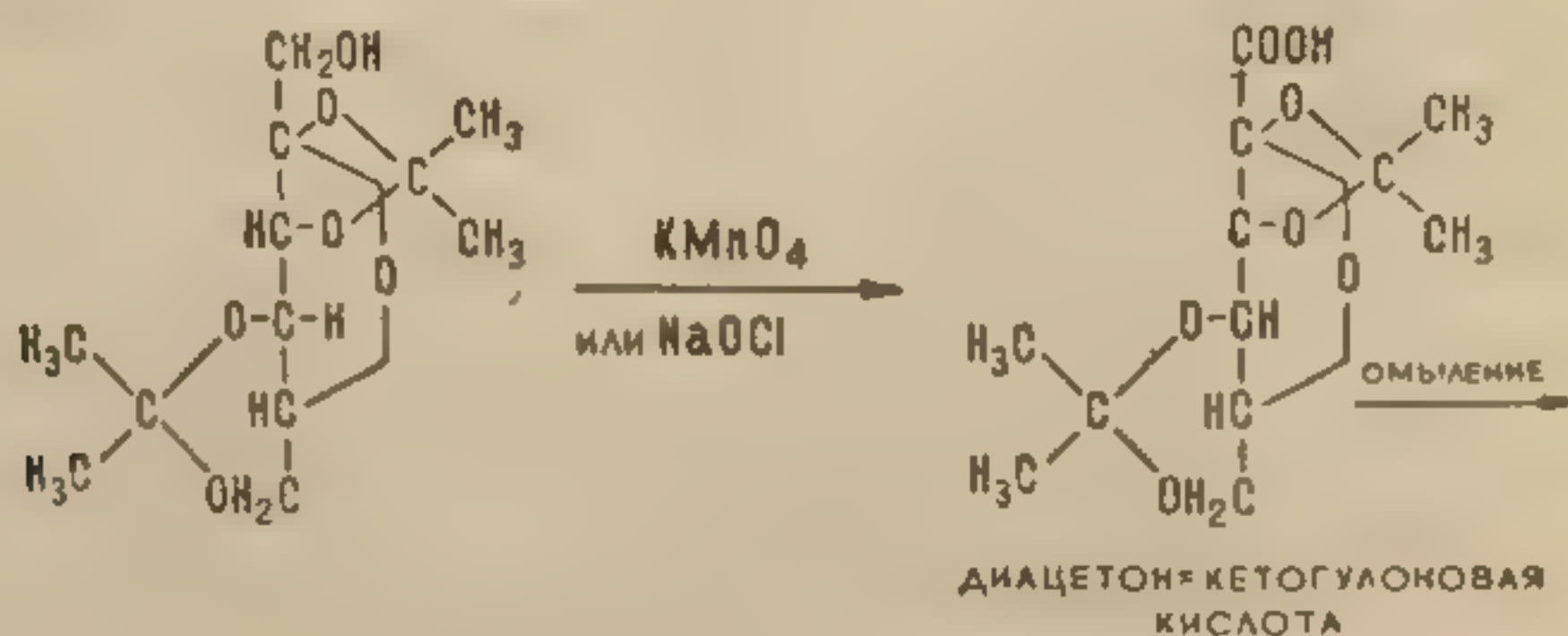
Чтобы окислить далее спиртовую группу в 1-м положении до карбоксильной группы, необходимо защитить все другие



спиртовые группы от окисления. Для этого проводят процесс ацетонирования сорбозы при помощи ацетона:



Выделившаяся вода может мешать реакции, поэтому в реакционную смесь добавляют водоотнимающие средства, как например, концентрированную  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . После охлаждения смеси избыток серной кислоты нейтрализуют щелочью. Далее ацетонсорбоза экстрагируется из смеси органическим растворителем и после охлаждения его выкристаллизовывается. Затем окисляют ацетонсорбозу до кетогулоновой кислоты.



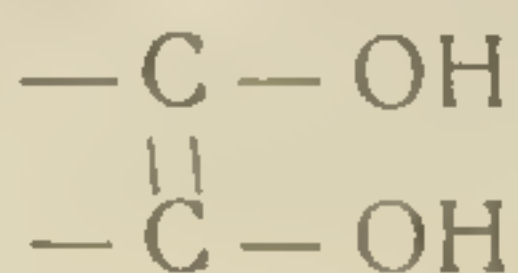
В настоящее время синтезировано много аналогов и производных аскорбиновой кислоты. Простейшие из них — соли и эфиры витамина, легко превращающиеся в организме в ас-



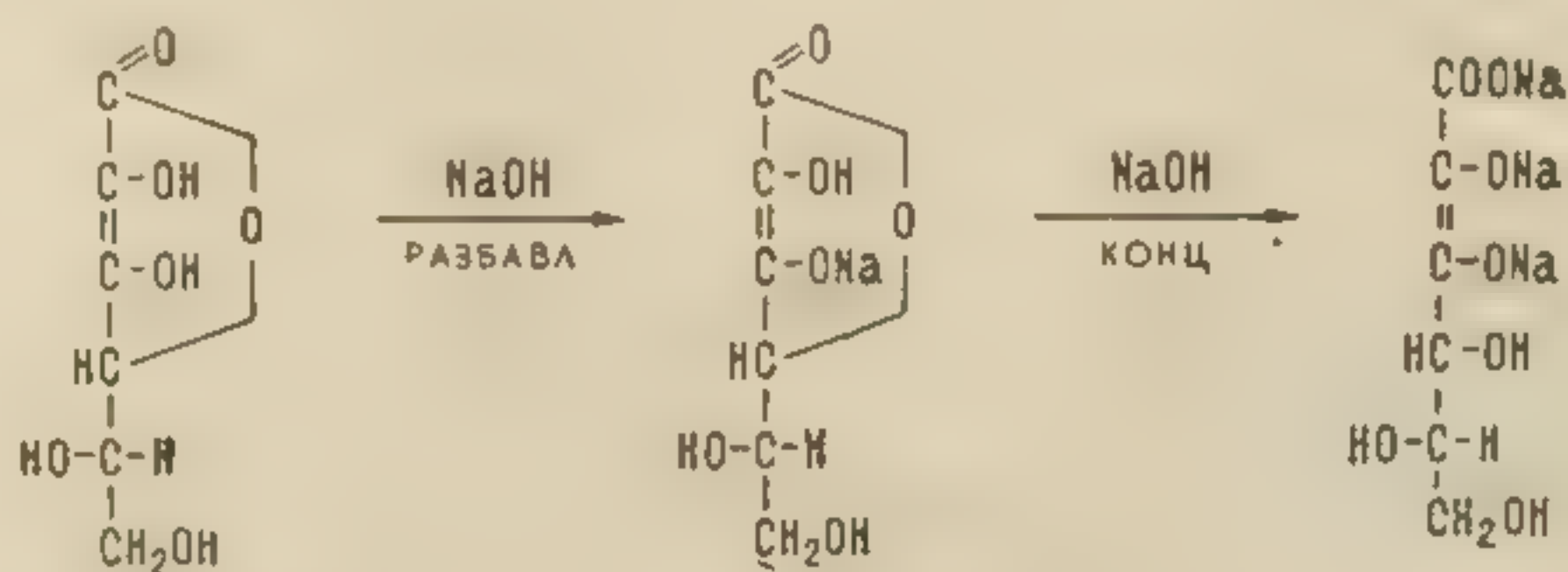
корбиновую кислоту. Они имеют ту же активность, что и сама аскорбиновая кислота.

Чистая аскорбиновая кислота представляет собой бесцветные кристаллы, которые плавятся при 190—192° (с разложением). Легко растворима в воде, нерастворима в эфире, бензоле.

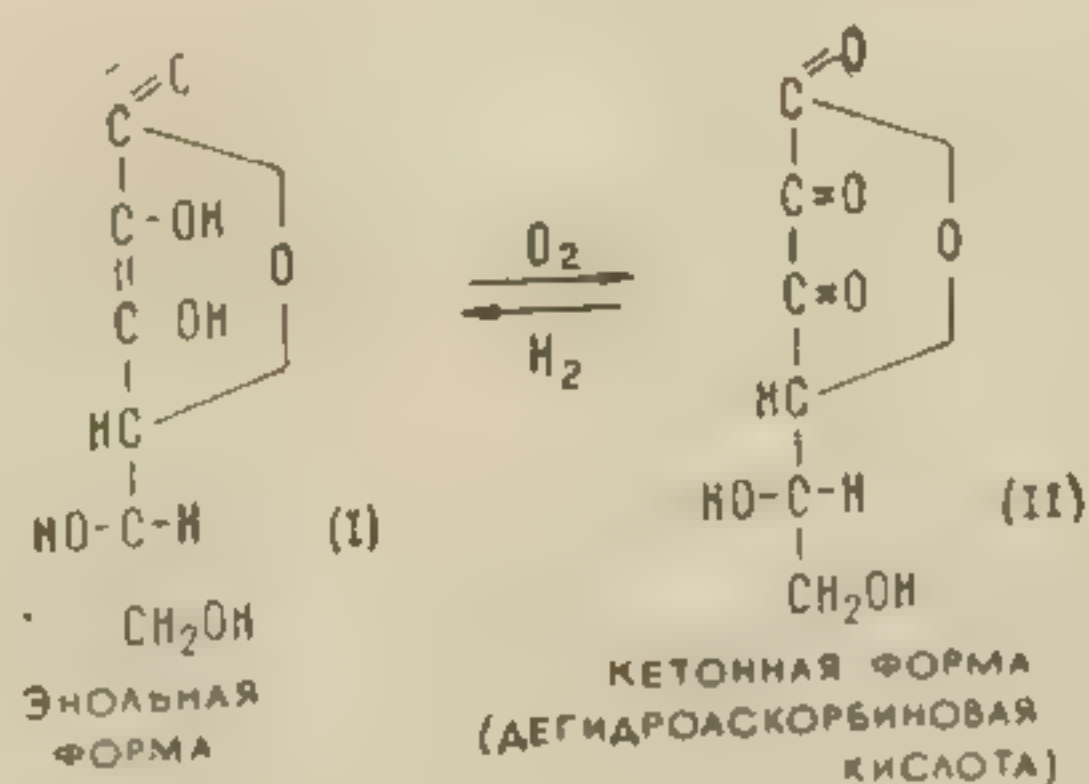
Характерной частью молекулы аскорбиновой кислоты является эндиольная группировка



Водородные атомы эндиольных групп очень подвижны, они обуславливают кислотные свойства витамина. Так, при титровании щелочью аскорбиновая кислота ведет себя как одноосновная, но в сильно щелочных растворах она образует трехзамещенную соль:



Подвижность водородных атомов эндиольной группировки обуславливает легкую способность витамина С к окислению.



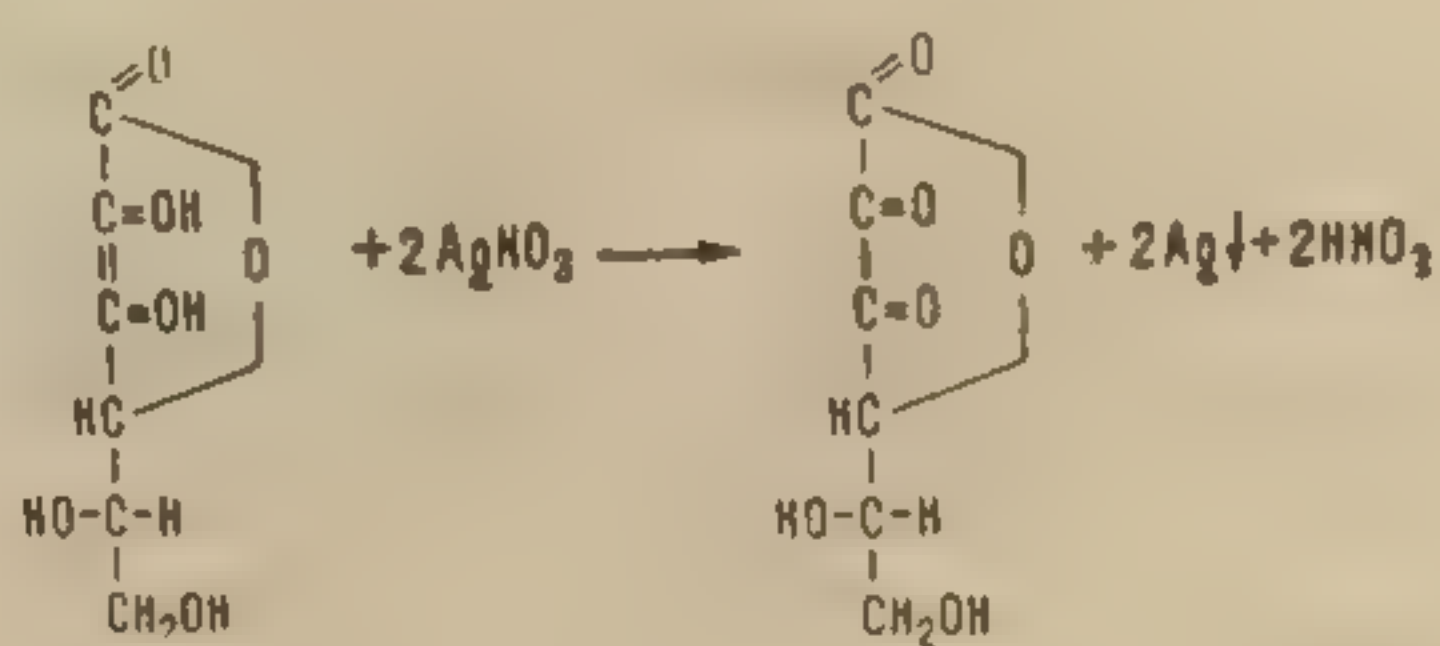
Таким образом, аскорбиновая кислота представляет собой окислительно-восстановительную систему. Она может быть донором, т. е. отдавать два водорода, окисляясь при этом в дегидроформу (II), и может быть акцептором водорода, т. е. принимать два водорода, превращаясь в эндиольную форму.



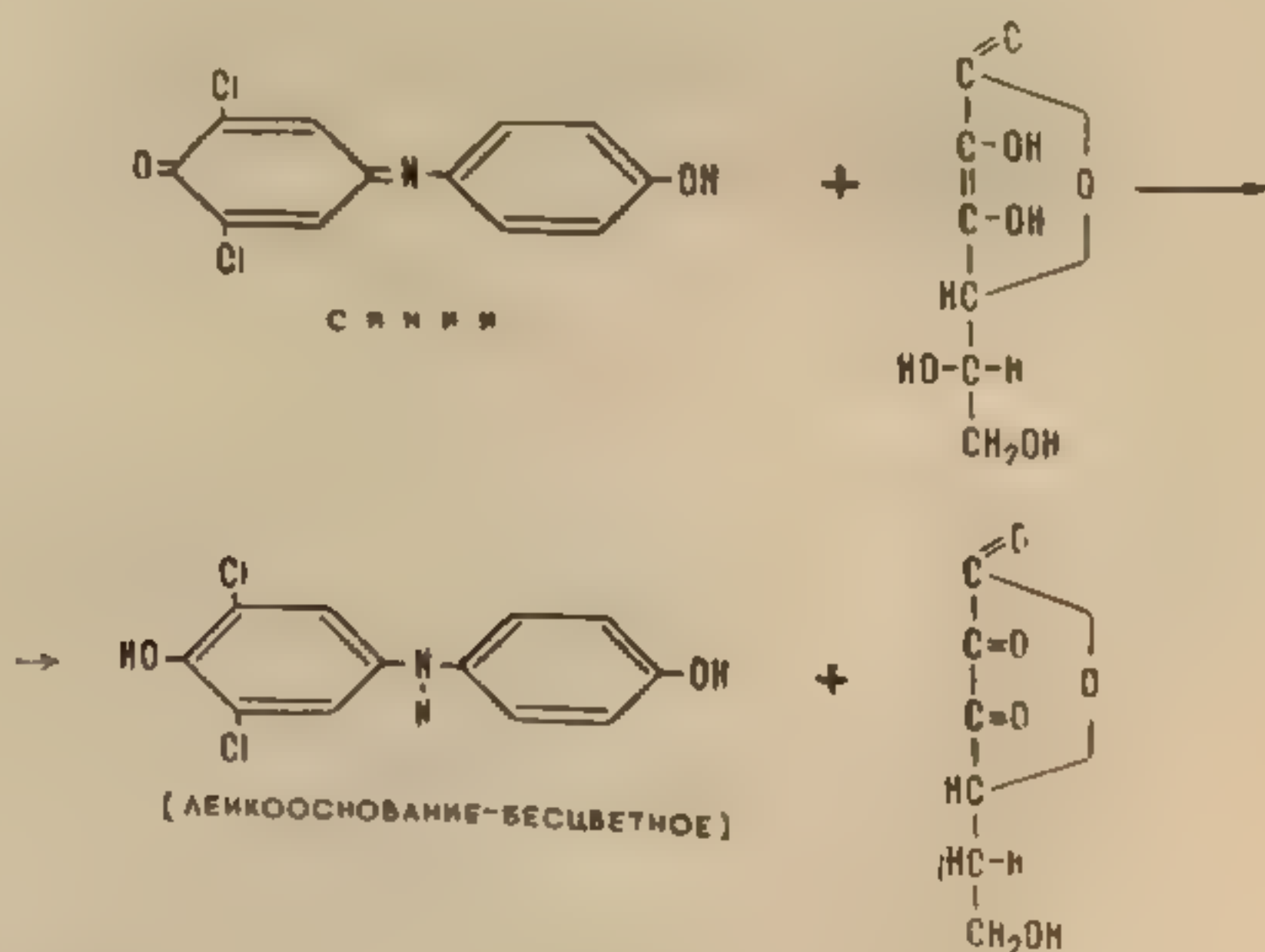
му (I). Вследствие обратимости этих процессов витамин С может служить переносчиком водорода в ферментативных системах и следовательно участвовать в окислительно-восстановительных процессах организма.

На способности аскорбиновой кислоты легко окисляться основаны методы ее качественного и количественного определения.

Например, при действии на аскорбиновую кислоту раствором  $\text{AgNO}_3$  происходит восстановление серебра, сама же аскорбиновая кислота окисляется и превращается в кетоформу:

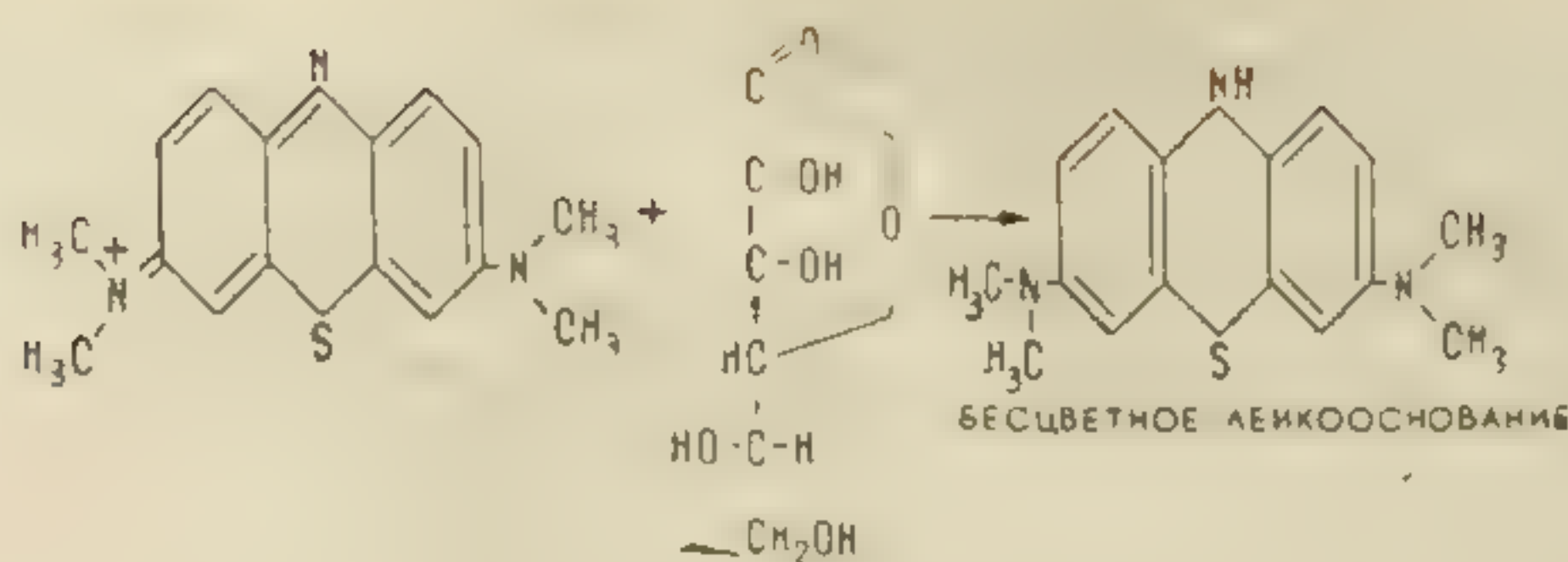


При действии на аскорбиновую кислоту раствором 2,6-дихлорфенолиндифенолом (имеющего синий цвет раствора) последний окисляется, превращаясь в бесцветное лейкооснование.

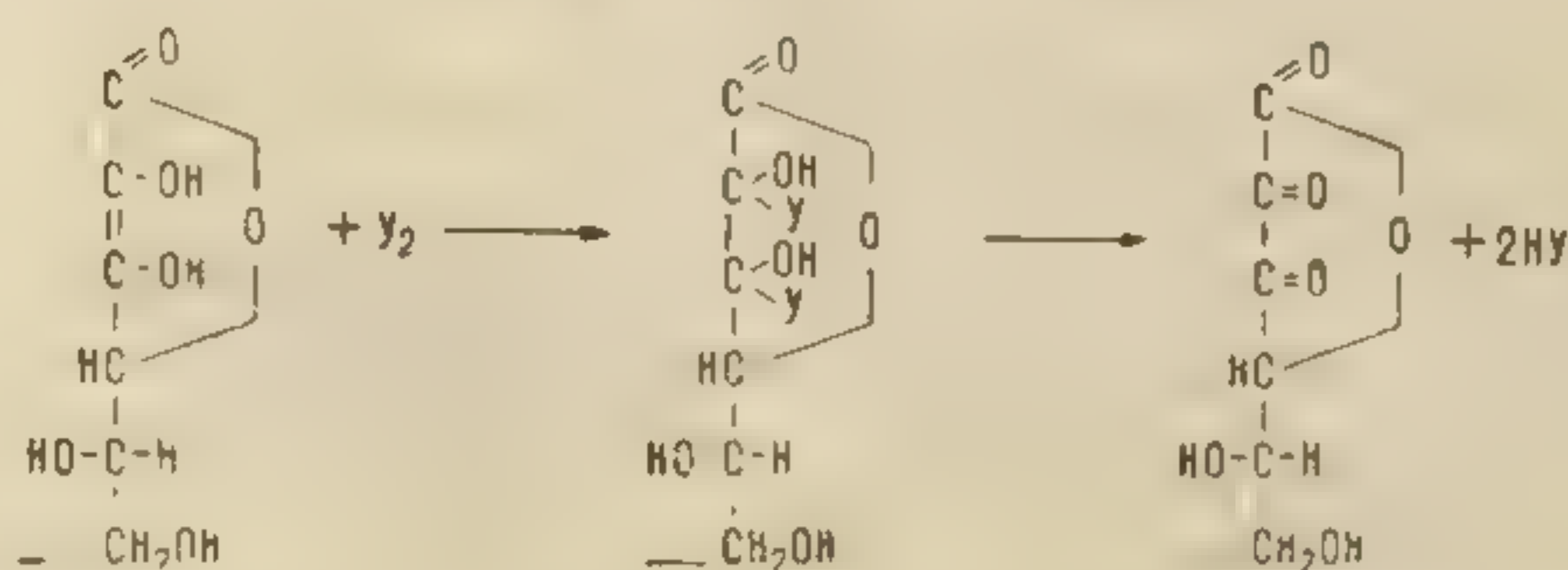


Аналогично, метиленовый голубой при действии на аскорбиновую кислоту переходит также в бесцветное лейкооснование.





Иод обесцвечивается от действия аскорбиновой кислоты. Эта реакция положена в основу количественного определения аскорбиновой кислоты.



Титруют аскорбиновую кислоту раствором  $\text{KIO}_3$  в присутствии крахмала до стойкого слабо синего окрашивания.

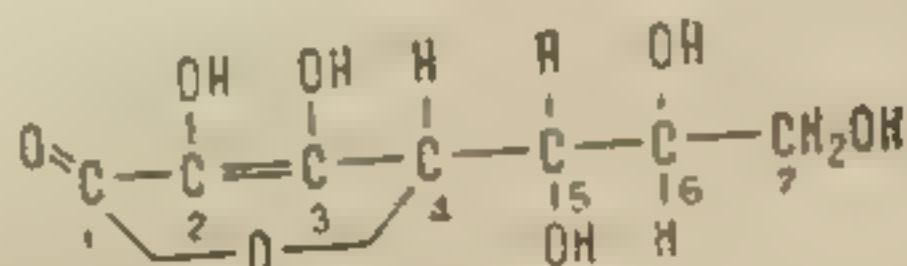
В кристаллической форме аскорбиновая кислота устойчива, но в водных растворах быстро окисляется и теряет свою биологическую активность, особенно в присутствии воздуха, следов металлов, в щелочной или кислой среде. Медь, серебро катализируют окисление аскорбиновой кислоты. Первым признаком разрушения аскорбиновой кислоты является появление оттенка желтого цвета.

Структурная формула аскорбиновой кислоты является специфичной. Изменение в структуре молекулы кислоты приводит либо к уменьшению, либо к потере витаминной активности. Большое значение для проявления витаминной активности имеют свободные гидроксильные группы в молекуле. Получение различных производных за счет гидроксильных групп (эфиры, ацетоновые производные и др.) приводит к полной потере витаминных свойств. Увеличение числа углеродных атомов в молекуле резко снижает витаминную активность.

В настоящее время известен антивитамин аскорбиновой



кислоты, представляющий собой  $\alpha$ -глюкоаскорбиновую кислоту.



Применяют аскорбиновую кислоту внутрь, внутримышечно и внутривенно. Выпускается в виде порошка, таблеток (по 0,02 и 0,05), драже (по 0,05 г), а также в ампулах по 1,2 и 5 мл 5, 10 и 25% раствора. Кроме того, выпускаются ампулы с раствором натриевой соли аскорбиновой кислоты (аскорбинат натрия) по 1 мл 5 и 10% раствора. Растворы аскорбината натрия имеют рН 4,4—6,2, они не раздражают тканей, поэтому могут вводиться не только в вену и внутримышечно, но и подкожно. Аскорбиновую кислоту часто выпускают с раствором глюкозы.

Хранить следует в банках из оранжевого стекла, хорошо закупоренных и залитых парафином во избежание окисления. Растворы аскорбиновой кислоты хранят в запаянных ампулах в коробках.

### Витамины алициклического ряда

#### Ретинолы (витамины группы А)

В 30-х годах прошлого столетия было установлено, что находящийся в ряде овощей каротин, который обуславливает цвет корнеплодов, дает при расщеплении его в животном организме витамин А. Следовательно, витамин А как таковой в растительном материале не содержится. Он находится там в виде каротина, который, попадая в организм животного и человека, способен превращаться в витамин А. В связи с этим стали считать, что каротин является провитамином А.

Раньше предполагали, что превращение каротина в витамин А происходит только в печени. Однако, как стало теперь известно, это происходит и в кишечнике, причем последний является основным местом превращения каротина в витамин А. Полагают, что переход каротина в витамин А осуществляется в организме при помощи фермента каротиказы. Каротин и витамин А отличаются друг от друга физико-химическими свойствами. Каротин имеет ярко-желтую окраску, витамин А не имеет окраски.

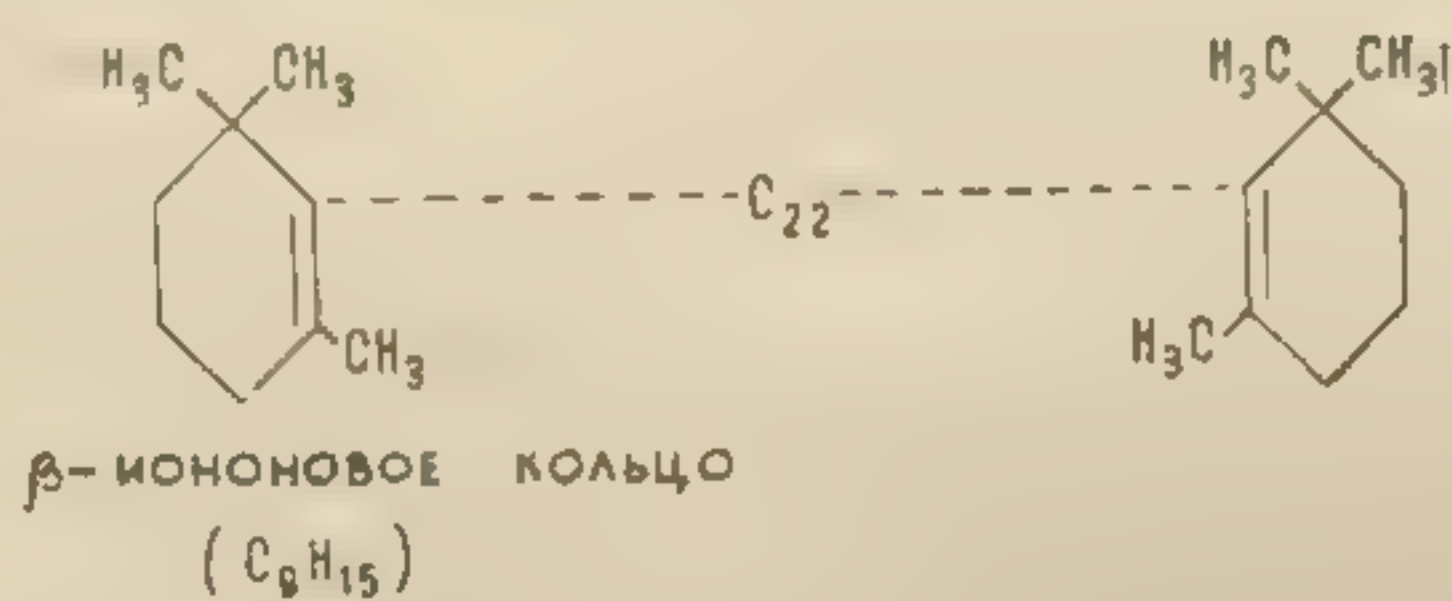
Витамин А растворим в большинстве органических раст-



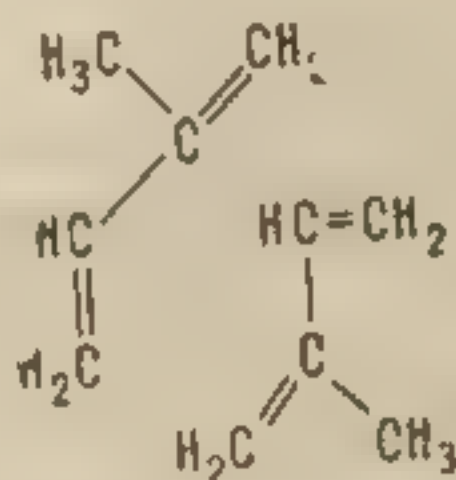
ворителей, каротин растворим только в хлороформе и горячем циклогексане.

Каротиноиды относятся к классу полиенов с сопряженными двойными связями. Молекулы каротиноидов обычно содержат 40 углеродных атомов и состоят из 8 изопреновых остатков. Все каротиноиды имеют от 7 до 13 двойных связей. Сопряженность двойных связей обуславливает окраску каротиноидов.

Из каротиноидов, дающих при расщеплении витамин А, следует отметить три основных каротиноида:  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Эмпирическая формула их  $C_{40}H_{56}$ , что говорит о ненасыщенном характере этих углеводородов. Работами ряда исследователей было доказано, что молекула  $\beta$ -каротина содержит два  $\beta$ -иононовых кольца, связанных между собой углеродной цепью из 22 углеродных атомов.



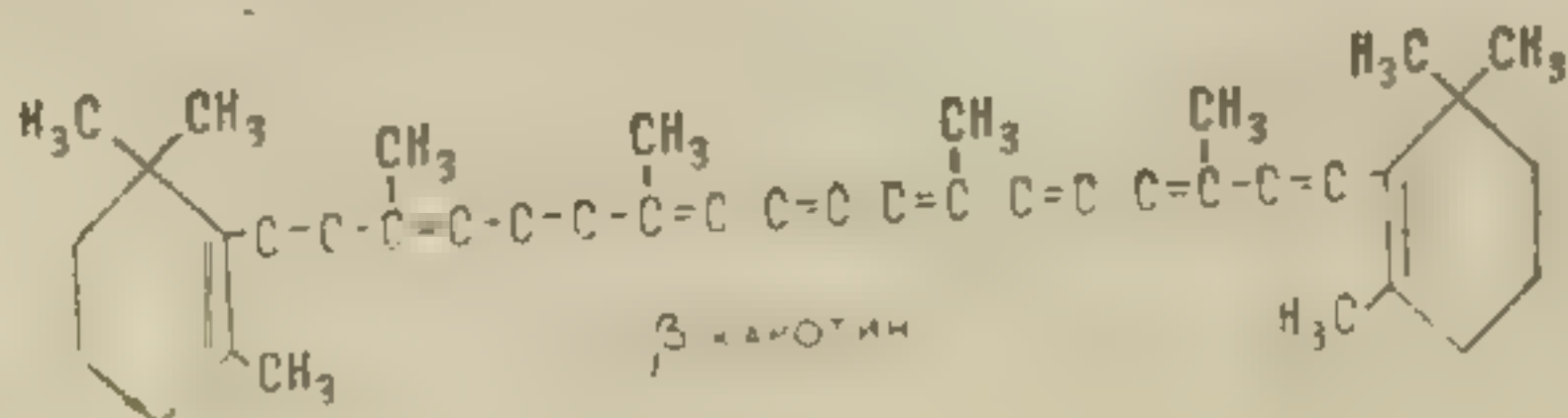
$\beta$ -иононовое кольцо состоит как бы из двух молекул изопрена:



При окислении  $\beta$ -каротина  $KMnO_4$  образуются 4 молекулы уксусной кислоты, что возможно лишь при наличии в окис-

ляемом веществе группировки типа  $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{C}}=$ .

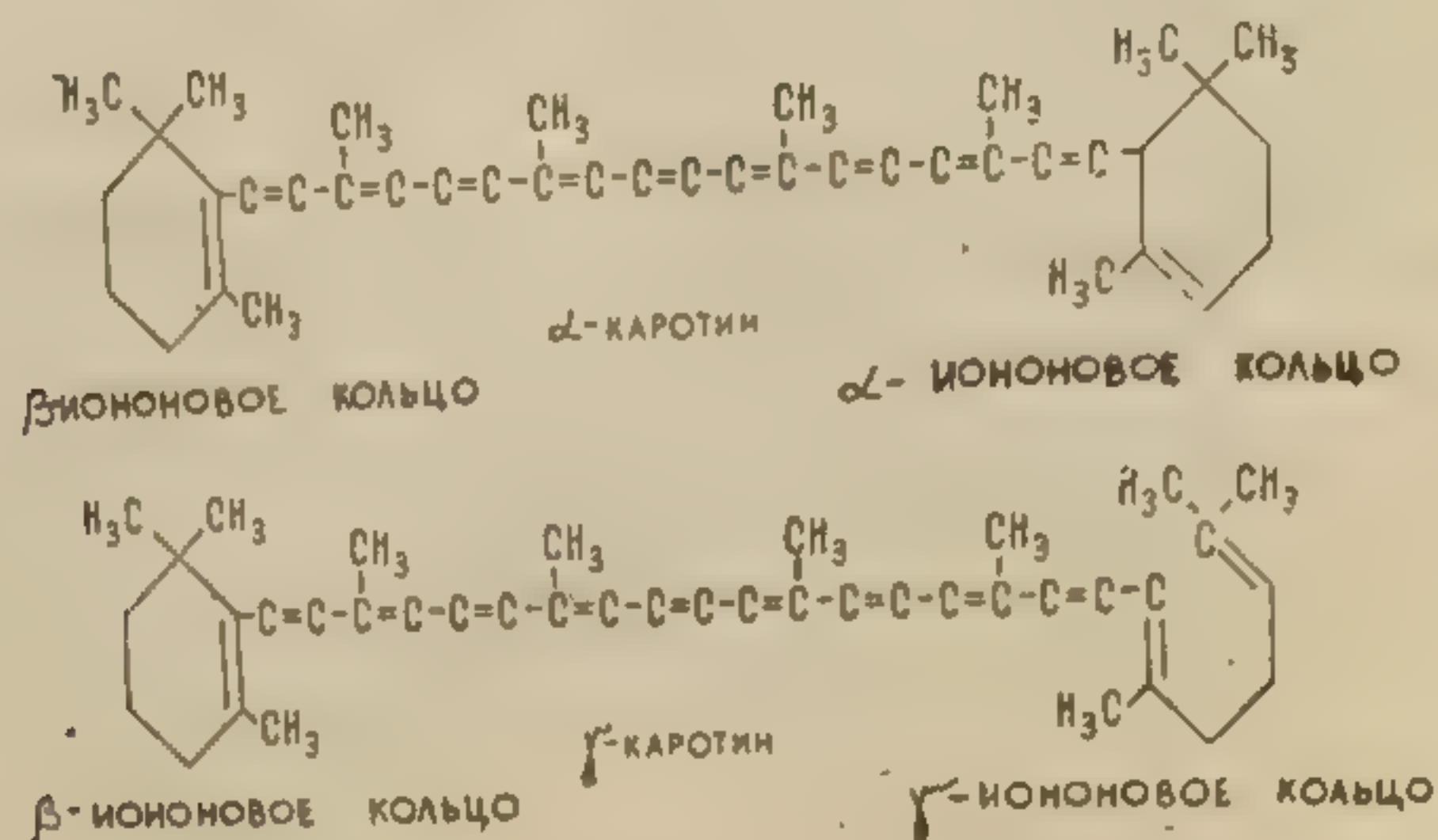
Следовательно, углеродная цепь, связывающая два  $\beta$ -иононовых кольца, имеет изостроение с четырьмя ответвленными метильными группами. Было установлено также наличие девяти двойных связей в молекуле  $\beta$ -каротина. Предполагаемая структура  $\beta$ -каротина была подтверждена его спектром.





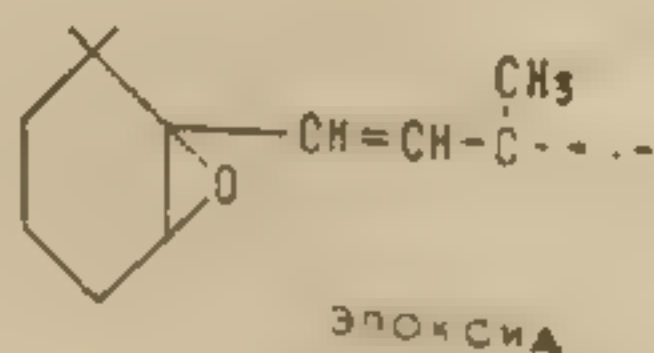
Большую роль в установлении структуры каротина сыграли работы Цвета.

Два других каротина отличаются друг от друга лишь структурой одного из иононовых колец:



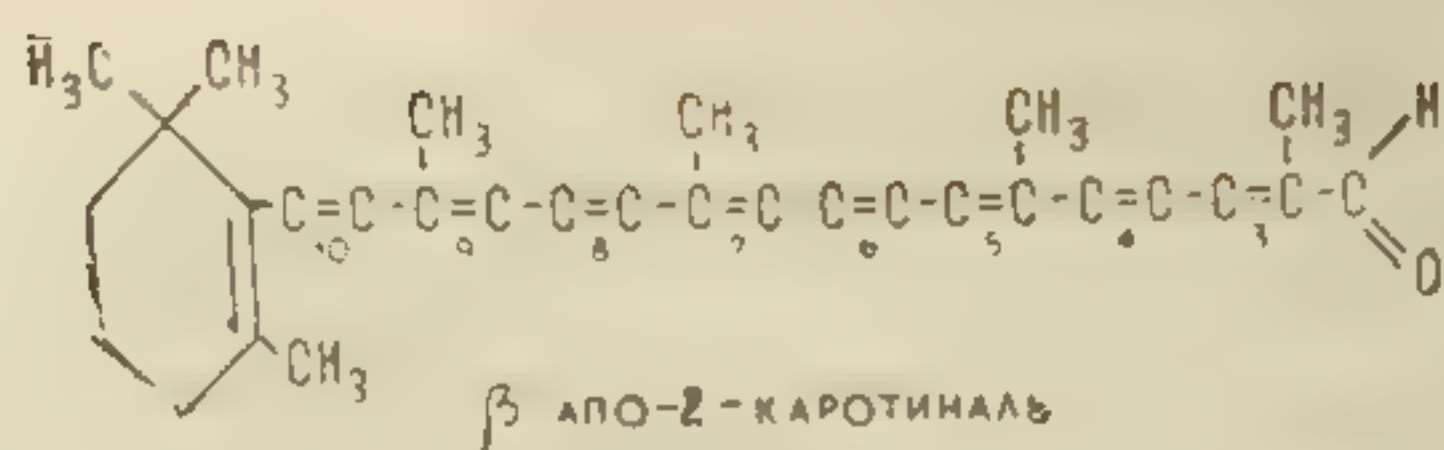
Каротиноиды, имея длинную цепь сопряженных двойных связей, очень легко подвергаются химическим превращениям. Так, известны продукты галлоидирования, гидрирования и окисления этих соединений.

При действии сильных окислителей каротиноиды разрушаются с образованием кислот — уксусной, диметилантарной. В свете современных представлений считают, что каротиноиды не встречаются в природе в свободном состоянии, а находятся в окисленной форме — эпоксидной, где молекула кислорода присоединена к двойной связи иононового кольца.



При осторожном окислении β-каротина щелочным раствором  $\text{KMnO}_4$  образуется ряд альдегидов, называемых каротиналями. Все они имеют одно β-иононовое кольцо и полиеновую цепь различной длины в зависимости от характера взятого окислителя. Одним из первых альдегидов, полученных в свободном виде из β-каротина, был β-апо-2-каротиналь («апо» — означает укорочение цепи, а цифра 2 указывает связь, по которой произошло расщепление).

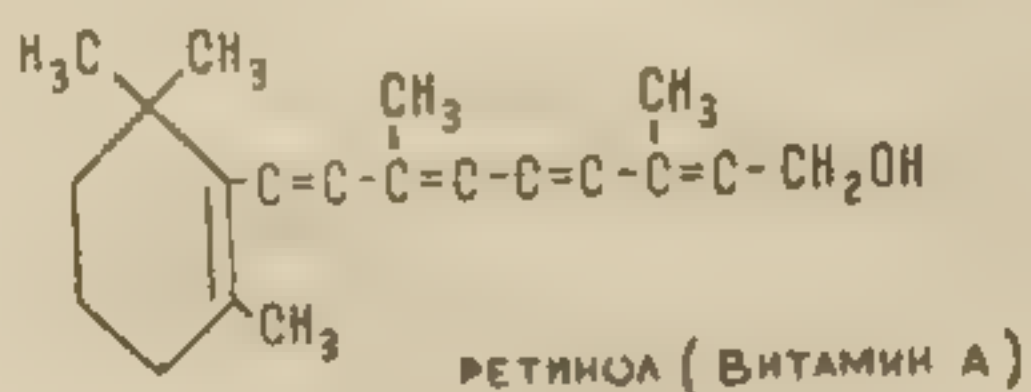
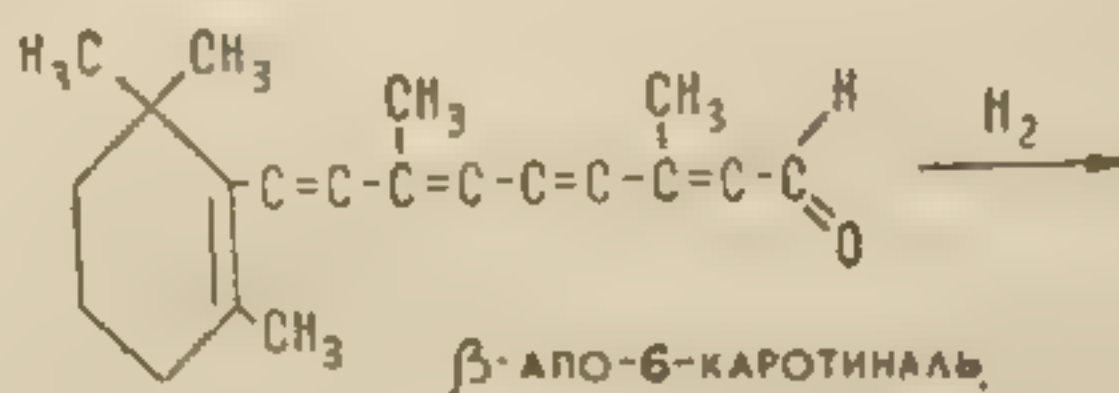




(окислительный распад произошел в данном случае по 2-й двойной связи). Далее были получены и выделены β-апо-4-каротиналь, β-апо-3-каротиналь и β-апо-5-каротиналь.

При восстановлении каротиналей изопропилатом алюминия  $Al \left( -O - CH \begin{matrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} \right)_3$  образуются соответствующие спирты, называемые каротинолами.

Каротинол, образуемый при восстановлении β-апо-6-каротиналя, является витамином А.



Каротинол представляет собой как бы половинную часть каротина. И действительно, витамин А возникает в организме из β-каротина путем распада последнего на две симметричные части.

Биологическая активность β-каротина оказалась в два раза выше по сравнению с активностью α- и γ-каротинов. Это объясняется тем, что из одной молекулы β-каротина в организме может образоваться две молекулы витамина А, в то время, как из молекул двух других каротинов α и γ, имеющих в своей структуре не по два, а по одному β-иононовому кольцу, возникает только одна молекула витамина А.

В настоящее время имеется несколько витаминов группы А: А<sub>1</sub>, А<sub>2</sub>, А<sub>3</sub> и др. витаминоподобные соединения синтетического характера, не найденные в природе, но обладающие биологической активностью витамина А.

В природных источниках наиболее распространенным является витамин А<sub>1</sub>, который называют ретинолом. Он содержится в организме всех животных, а также морских и пресноводных рыб.



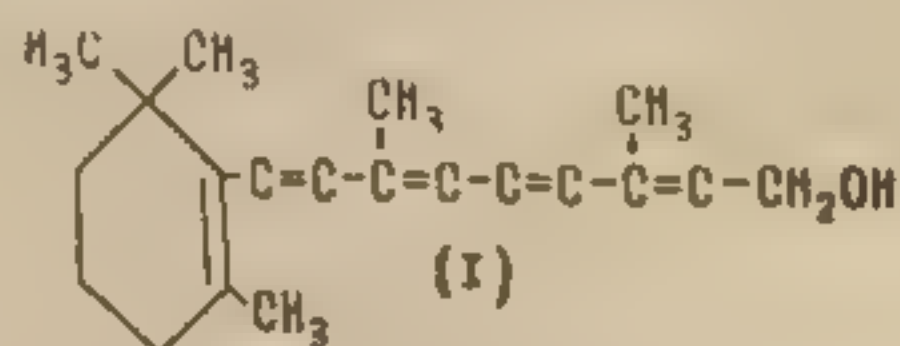
Наиболее богаты ретинолом жиры печени и внутренностей, которые долгое время были единственным источником для промышленного производства витамина А<sub>1</sub>. Последний встречается также в значительном количестве в желтках яиц, молоке и молочных продуктах.

Для извлечения витамина А<sub>1</sub> печень гидролизуют в слабощелочной среде, при этом нарушается связь витамина А<sub>1</sub> с белками, и он извлекается в виде раствора в печеночном жире. Полученный концентрат омыляют при нагревании спиртовым раствором едкого кали в атмосфере азота (во избежание окисления).

После охлаждения массу разбавляют водой и неомыляемую часть (стерины) извлекают эфиром. Освобожденный от стеринов концентрат витамина А<sub>1</sub> с целью полного удаления примесей подвергают хроматографической очистке на окиси алюминия. Очищенные концентраты витамина А<sub>1</sub> кристаллизуют из метилового спирта — получают желтые иглы с температурой плавления 7,5—8°.

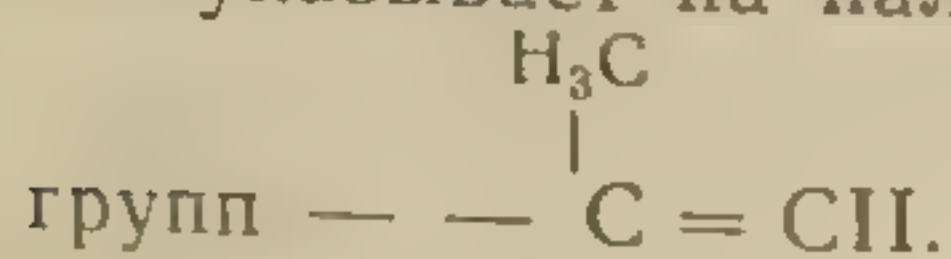
Характер кристаллов и температура плавления зависят от того органического растворителя, который применяют для кристаллизации. Так, если вести кристаллизацию с помощью этилового спирта или муравьиной кислоты, то получают призматические кристаллы с температурой плавления 62—64°. Структурная формула витамина А<sub>1</sub> была подтверждена впоследствии синтезом.

По своей химической природе ретинол является первичным спиртом, ненасыщенного характера (I).



Наличие первично-спиртовой группы подтверждается тем, что при окислении ретинола образуется альдегид. Спиртовая группа характеризуется также способностью ретинола образовывать сложные эфиры с кислотами. Ненасыщенный характер ретинола доказывается тем, что при каталитическом гидрировании поглощается 5 молей водорода на каждый моль витамина. Это говорит о том, что в молекуле ретинола имеется пять двойных связей.

При окислении ретинола  $\text{KMnO}_4$  образуется  $2\text{CH}_3\text{COOH}$ , что указывает на наличие в его молекуле двух метильных



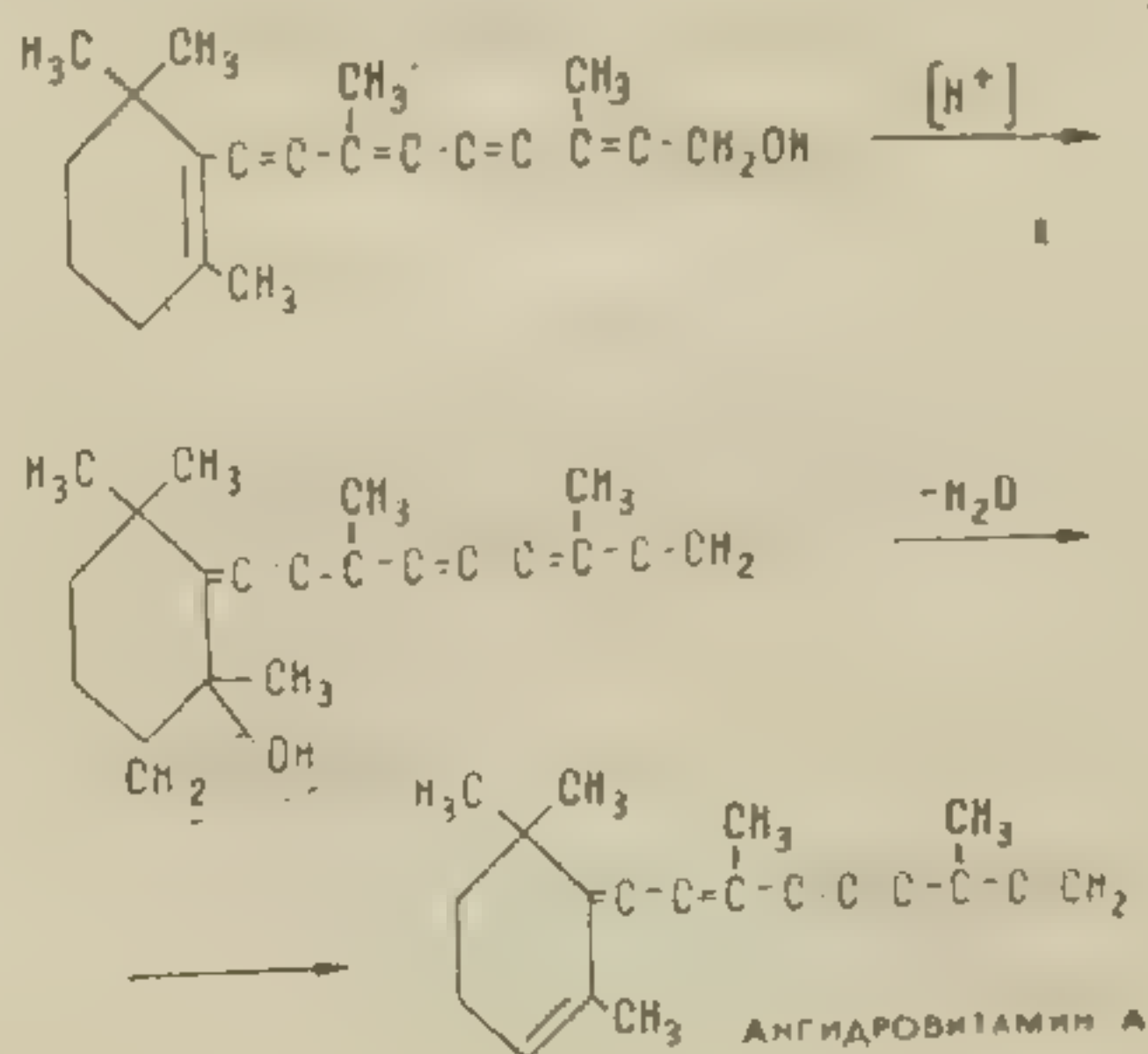


Чистый витамин  $A_1$  представляет собой желтые кристаллы в виде пластинок с температурой плавления  $8^\circ$ . Он растворяется в большинстве органических растворителей и не растворим в воде. Очень чувствителен к воздействию окислителей, к ультрафиолетовым лучам. Для повышения его устойчивости, к нему прибавляют небольшое количество гидрохинона или  $\alpha$ -токоферола.

Его простые и сложные эфиры гораздо более устойчивы, чем сам витамин А. Из всех его эфиров только уксусный эфир обладает биологической активностью и хорошо кристаллизуется, в связи с чем он принят в качестве международного стандарта. Концентрация витамина А выражается в интернациональных единицах. Одна единица равна 0,344  $\gamma$  уксусного эфира витамина  $A_1$  с температурой плавления  $57-59^\circ$ , что соответствует 0,3  $\gamma$  витамина  $A_1$  (спирта). Фармакопейным препаратом витамина А является уксусный эфир витамина А в виде масляного раствора (*Solutio atherophtholi acetatis oleosa*).

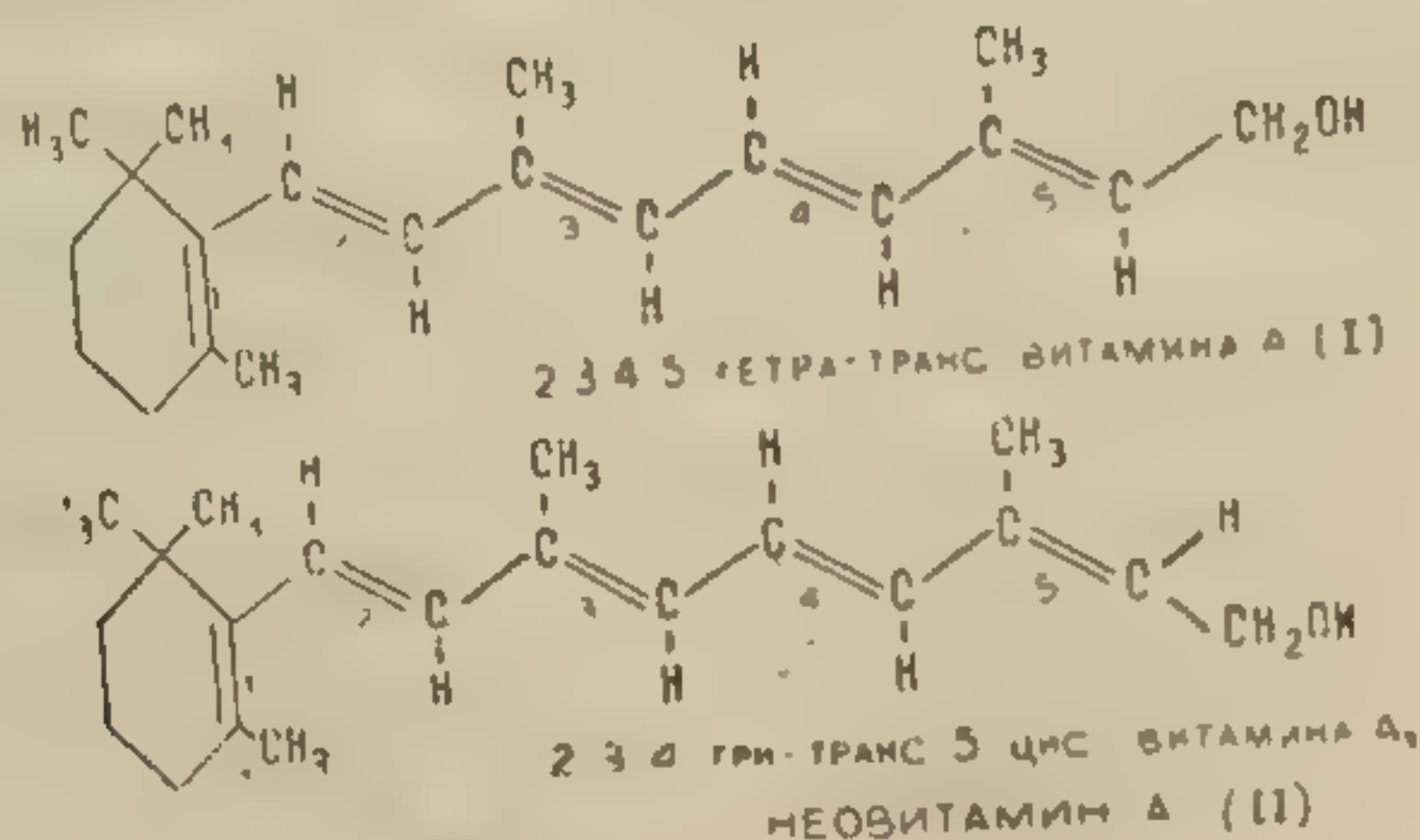
Для определения подлинности препарата применяют реакцию с треххлористой сурьмой в хлороформном растворе. Образуется продукт присоединения, имеющий синюю окраску. Эта реакция положена в основу количественного определения витамина  $A_1$ . Оно проводится спектрофотокolorиметрическим методом — измеряют интенсивность поглощения света при  $620\mu$ . Продукт реакции витамина  $A_1$  с треххлористой сурьмой имеет при этой длине волны максимум поглощения.

Минеральные кислоты разрушают витамин  $A_1$ . Так, при действии хлористого водорода в спиртовом растворе образуется ангидровитамин  $A_1$ , почти не обладающий биологической активностью.





Стереоизомеры витамина А. Наличие двойных связей полиеновой цепи витамина А<sub>1</sub> обуславливает существование цис-, транс-изомерии. Из 16 возможных изомерных форм ретинола в настоящее время известны только 5. Из них: полный тетра-транс витамина А<sub>1</sub> (I) и 5-цис-витамина А<sub>1</sub> или неовитамин А<sub>1</sub> (II).

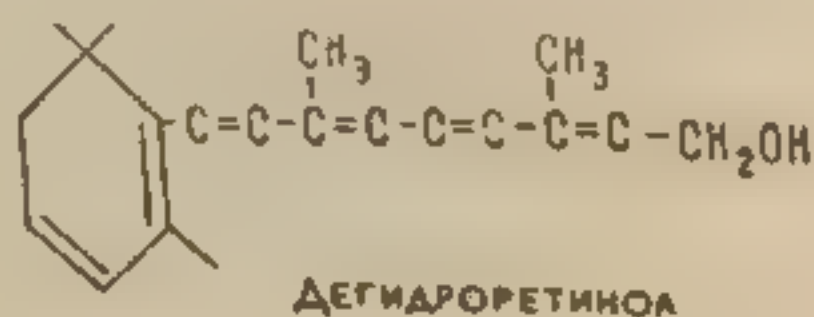


Неовитамин А<sub>1</sub> был получен в 1947 г. в кристаллическом виде из рыбьего жира. Подобно витамину А<sub>1</sub> он образует с антрахинонкарбоновой кислотой эфир красного цвета в отличие от эфира витамина А<sub>1</sub>, имеющего желтый цвет.

Неовитамин А<sub>1</sub> более устойчив к окислителям. Биологическая активность его составляет 85% от активности витамина А<sub>1</sub>.

В 1937 г. сотрудниками Всесоюзного витаминного института было установлено, что витамин А<sub>1</sub>, содержащийся в печени пресноводных рыб, по некоторым физико-химическим константам отличается от витамина А<sub>1</sub>, находящегося в печени морских рыб. Например, его максимум поглощения определялся в пределах 345—350μ, вместо 328μ. Это вещество было названо витамином А<sub>2</sub>. Биологическая активность его ниже и составляет 40% активности витамина А<sub>1</sub>. При сравнительной характеристике витамина А<sub>1</sub> и А<sub>2</sub> оказалось, что они имеют близкий молекулярный вес и химические свойства. Подобно витамину А<sub>1</sub> витамин А<sub>2</sub> дает такие же продукты превращения и производные.

Химическая структура витамина А<sub>2</sub> говорит о том, что он является дегидровитамином (поэтому и был назван дегидроретинолом).

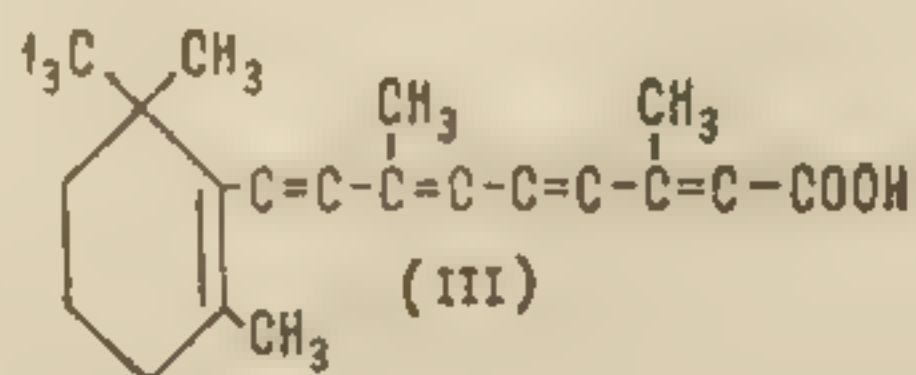




Как показывает формула, витамин  $A_2$  отличается от витамина  $A_1$  лишь наличием дополнительной двойной связи в  $\beta$ -иононовом кольце. Такое строение витамина  $A_2$  было подтверждено синтезом в 1952 г. Как и витамин  $A_1$  дегидроретинол может существовать в нескольких стереоизомерных формах, хотя до сих пор ни одна из них не выделена.

В процессе синтеза витаминов  $A_1$  и  $A_2$  была получена витамин-А-кислота (III), которая также обладала свойством витамина  $A_1$ . Биологическая активность ее составляла  $2/3$  активности самих витаминов.

По химической структуре она близка к витамину  $A_1$  и отличается от него лишь наличием карбоксильной группы вместо спиртовой.



Кроме указанных соединений, с А-витаминной активностью в печени кита было обнаружено вещество, близкое по свойствам и действию с витамином А, но имеющее другой спектр поглощения — 290 мμ. Это вещество было названо вит.  $A_3$ .

В дальнейшем было получено ряд производных витаминов группы А, но все они оказались биологически неактивными.

Для того, чтобы вещество обладало высокой А-витаминной активностью, его структурная формула должна отвечать определенным требованиям, т. е. должна содержать: 1)  $\beta$ -иононовое кольцо; 2) боковую цепь, состоящую из 11 углеродных атомов, имеющую 4 сопряженные двойные связи; 3) две метильные группы, стоящие при 3-м и 7-м углеродных атомах; 4) гидроксильную, альдегидную или карбоксильную конечную группу.

Максимальной биологической активностью обладают соединения в транс-форме.

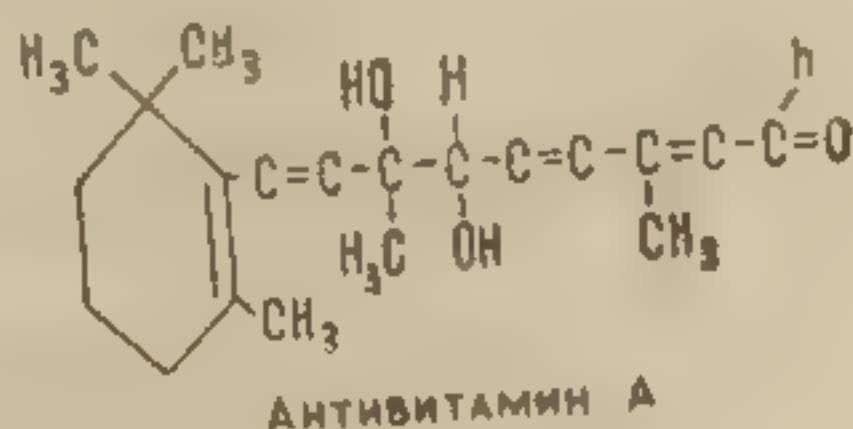
Небольшие изменения структуры витамина А приводят к сильному снижению биологической активности или даже к полной потере ее. Например, замещение транс-формы у одной двойной связи цис-формой (как, например, у неовитамина А) или замена двойной связи тройной ведет к снижению биологической активности в несколько раз. Если заменить метильные группы в иононовом кольце или боковой це-



пи на водород, то получается еще бóльшее снижение биологической активности.

При гидроксировании двойной связи боковой цепи витамина А образуется соединение, обладающее противоположным действием витамину А, т. е. антивитамины А.

Последний был получен при окислении каротина или витамина А четырехокисью ванадия и имеет следующее строение:



Витамин А имеет большое значение для организма. Он необходим для роста и размножения клеток, способствуя нормальному обмену веществ. Витамин А необходим для нормальной деятельности органа зрения. При авитаминозе А в первую очередь поражается орган зрения, что проявляется в том, что человек перестает видеть ночью (куриная слепота). При дальнейшем недостатке витамина А может наступить процесс ороговения (роговица глаза становится сухой и тусклой). Это заболевание носит название ксерофтальмии, отсюда и название витамина А — аксерофтол.

Препаратами витамина А являются рыбий жир, драже и масляные растворы, а также синтетический аксерофтага ацетат. Хранить их следует в защищенном от света месте при температуре до  $+10^{\circ}$ .

Препараты витамина А относятся к списку Б.

### Кальциферолы (витамины группы D)

В 20-х годах нашего столетия стало известно, что появление рахита у детей вызывается отсутствием витамина D.

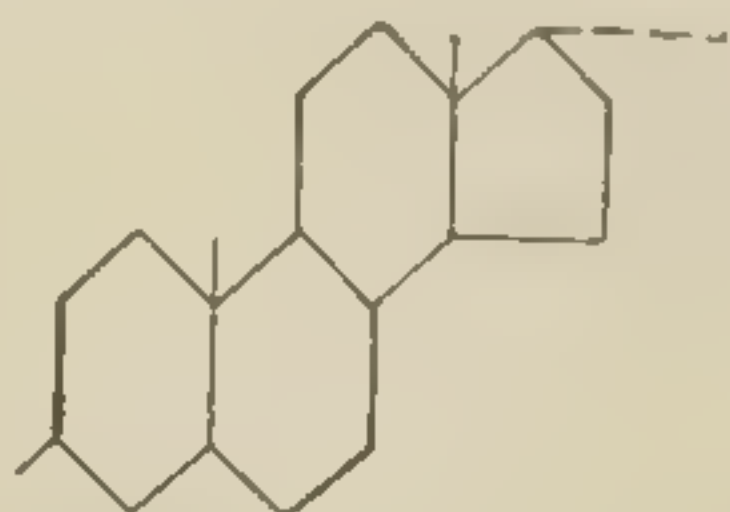
В 1924 г. было установлено, что растительные масла, не содержащие витамин D, при облучении их ультрафиолетовыми лучами становятся активными против рахита. Например, льняное и хлопковое масло после облучения их ультрафиолетовыми лучами приобретают антирахитические свойства. Отсюда был сделан вывод, что свет стимулирует образование витамина D.

При попытке получения витамина D в чистом виде была получена неомыляющаяся часть из льняного масла — освещенный жир.

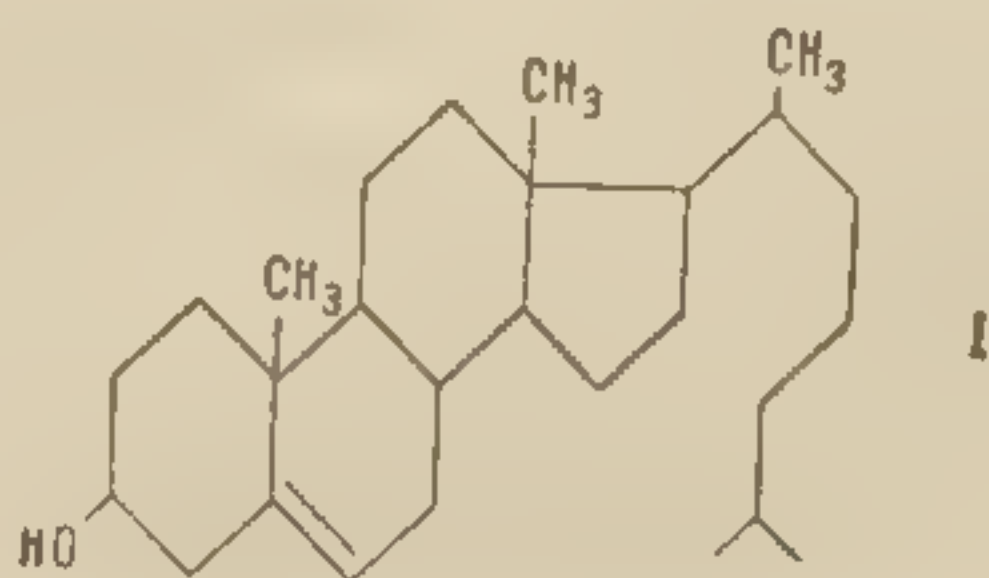


щенного и не освещенного. В первом случае проявлялось антирахитическое действие, во втором оно отсутствовало.

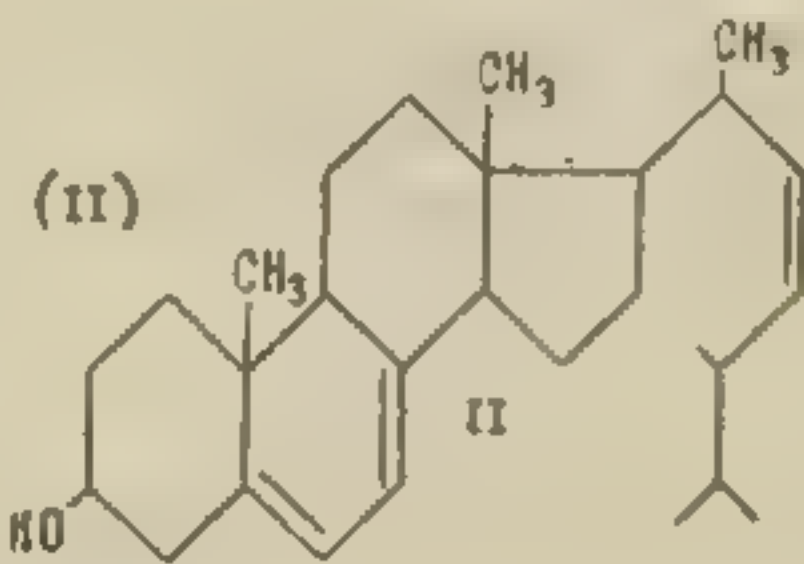
Впоследствии было установлено, что свойства витамина D под действием света приобретают не сами жиры, а находящиеся в них стеринны.



Они являются, как известно, важной составной частью растительных и животных организмов. Так, холестерин (I), находящийся почти во всех тканях животного организма, имеет структуру стерина:



Холестерин был одним из первых веществ, с которыми начали изучать химию стериннов. Затем были установлены формулы стериннов, выделенных из растений (фитостеринны), например, эргостерин (II), выделенный впервые из спорыньи, а впоследствии из дрожжей. В отличие от холестерина он имеет три двойных связи, одна из которых находится в боковой цепи.



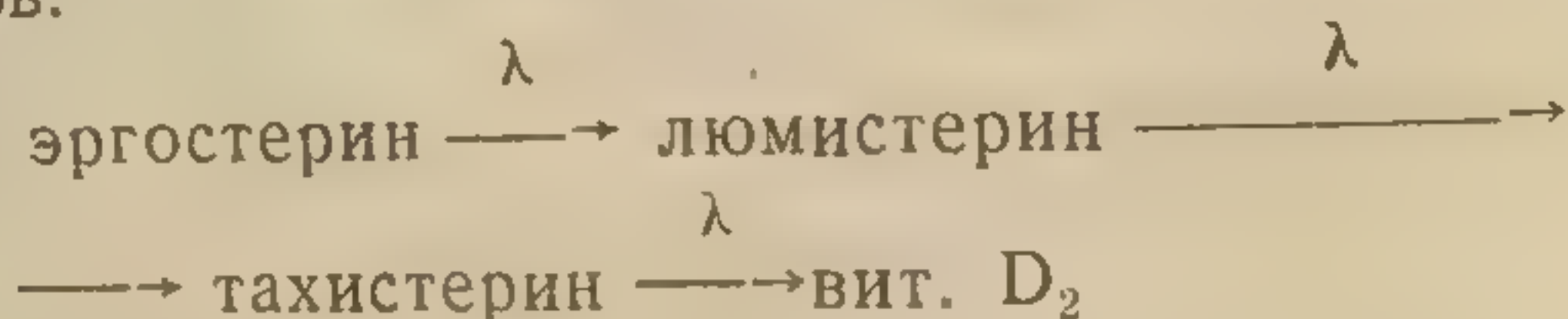
Эргостерин широко распространен в плеснях, грибах и особенно в дрожжах, которые содержат его до 2%.

После того, как в 1925 г. было доказано, что стеринны рыбьего жира после облучения их ультрафиолетовым светом, приобретают противорахитическую активность, стали изучать



возможность получения ее у ряда других стероидов. Дальнейшие исследования показали, что не все природные стероиды после облучения их ультрафиолетовым светом дают противорахитическую активность. Так, например, холестерин не становится активным после его облучения, в то время как облученный эргостерин дает высокоактивный препарат, названный витамином D<sub>2</sub>. Как было выяснено впоследствии для проявления антирахитической активности важное значение имеет структурная формула молекулы стероидина. Эргостерин, являясь источником получения витамина D, был назван его провитамином.

При облучении эргостерина ультрафиолетовыми лучами витамин D<sub>2</sub> получается не сразу, а через ряд промежуточных продуктов:



Превращение одного продукта в другой находится в зависимости от длины волны ультрафиолетовых лучей: лучи с более длинной волной превращают эргостерин в люмистерин, с более короткой волной люмистерин превращают в тахистерин.

Максимум поглощения наблюдается при длине волны в 280 миллимикрон, это излучение и вызывает дальнейшее превращение продуктов фотолиза в витамин D<sub>2</sub>. Дальнейшее поглощение энергии витамином D<sub>2</sub> приводит к потере витаминных свойств вследствие образования супрастероидов и токсистерина, которые лишены биологической активности витамина D<sub>2</sub>. Они проявляют высокую токсичность. Чтобы избежать их образования следует тщательно контролировать процесс фотолиза, не доводя его до конца. Обычно смесь после фотолиза состоит из непрореагировавшего эргостерина (около 50%) и «фотосмолы». Последняя состоит из люмистерина (около 45%), тахистерина (10%), эргокальциферола (40%) и переоблученных веществ (5%).

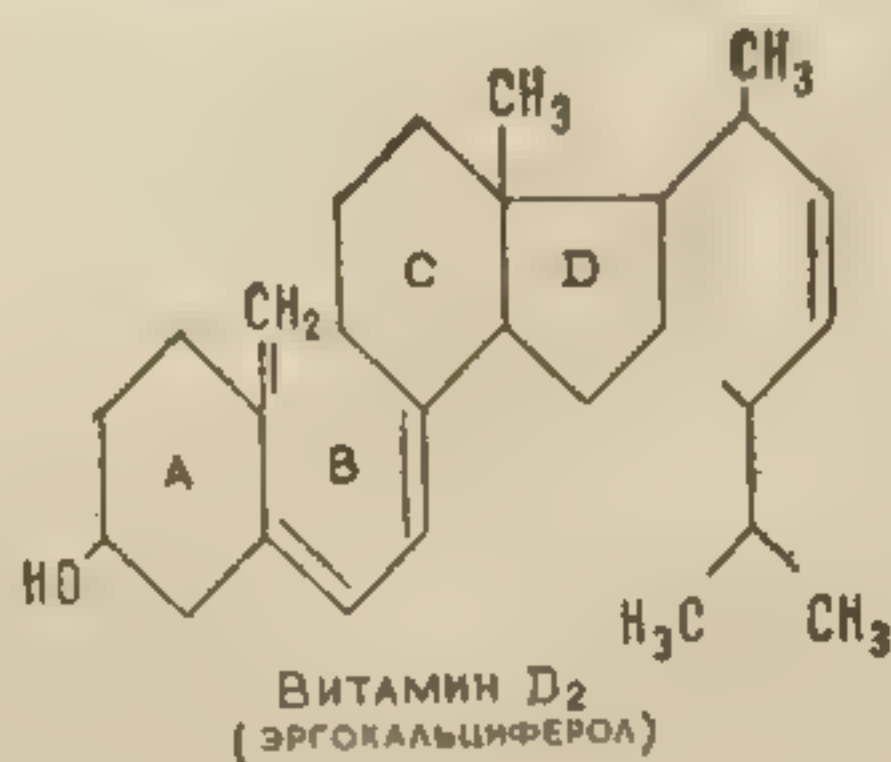
Для выделения витамина из полученной массы ее обрабатывают спиртом. При этом основная масса эргостерина оседает в осадке, а частично перешедший в спирт эргостерин образует комплексное соединение, с которым он дает нерастворимое на, после чего реакционную смесь омыляют и экстрагируют петролейным эфиром, куда переходит витамин D<sub>2</sub>.



Выход витамина D<sub>2</sub> зависит от условий проведения фотолиза. Выбор источника света, растворителя, длительность облучения и др. имеют здесь существенное значение. В качестве источника света применяют обычно аргоно-ртутно-кварцевые лампы.

При химической очистке облученного эргостерина всегда получается два вещества разной степени активности. Одно из них было названо витамином D<sub>1</sub> (облученный эргостерин с примесью люмистерина), другое — витамин D<sub>2</sub>.

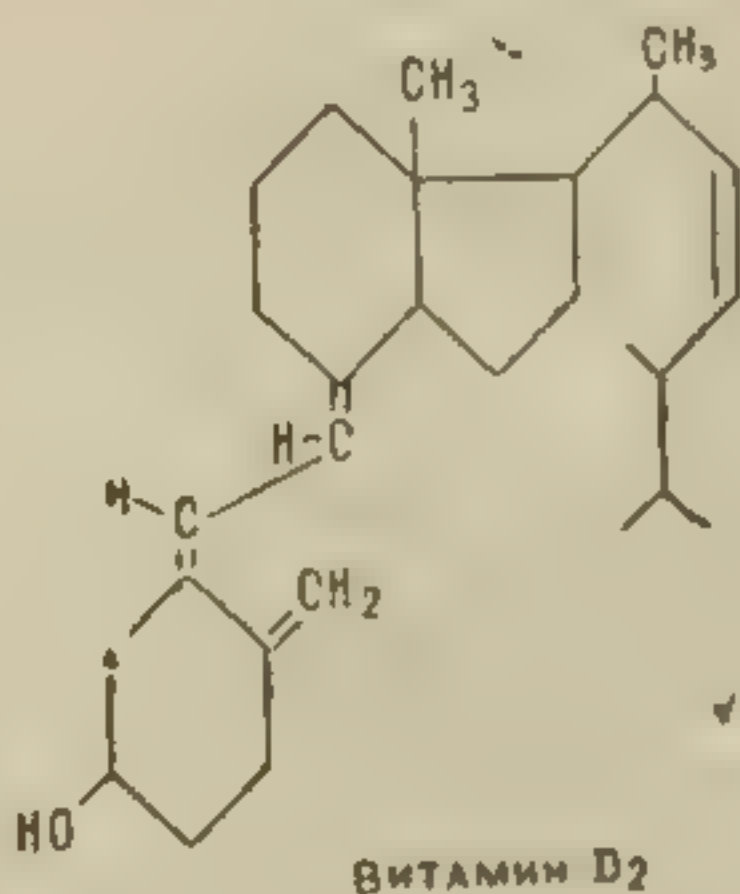
Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>) представляет собой облученный эргостерин, очищенный от всех примесей и обладающий высокой противорахитической активностью.



Под влиянием ультрафиолетовых лучей кольцо «В» в эргостерине изменяет свою конфигурацию в связи с образованием в нем третьей двойной связи.

В молекуле эргокальциферола присутствуют два циклогексановых кольца (А и С) и конденсированное циклопентановое кольцо D.

Если структурную формулу вит. D<sub>2</sub> изобразить несколько иначе, то станет ясным, почему кальциферолы относятся к производным цикло-гексанолэтиленгидридановых витаминов.



Витамин D<sub>2</sub> в чистом виде представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 115—117°. Обладает правым вращением. Кристаллический витамин D<sub>2</sub> при хране-



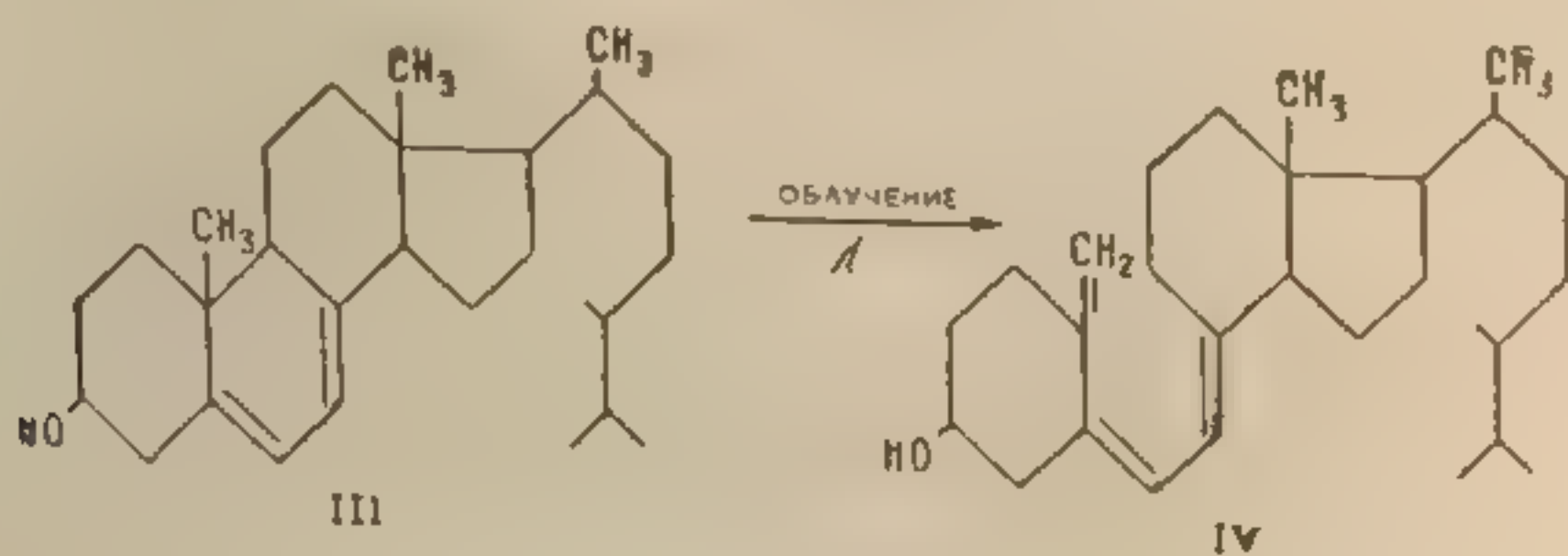
нии не стоек. Уже через 2—3 дня при комнатной температуре появляются следы его разложения.

При нагревании свыше  $125^{\circ}$  происходит разрушение витамина  $D_2$ . Однако в масляных растворах, защищенных от действия света, витамин  $D_2$  может сохранять свою активность в течение нескольких лет. В нейтральной и щелочной среде стоек к нагреванию, в кислой среде он разрушается. Присутствие в растворах витамина  $D_2$  небольших количеств токсина и других продуктов облучения снижает его устойчивость. Интернациональной единицей действия витамина  $D_2$  является 0,025  $\gamma$  кристаллического витамина  $D_2$ , растворенного в 1 мг оливкового масла.

Витамин  $D_2$  дает различные цветные реакции. С треххлористой сурьмой в хлороформе образуется оранжево-желтое окрашивание. Эта реакция специфична и в присутствии витамина А, который с этим же реактивом дает синее окрашивание. Известны и другие цветные реакции: с пирогалловой кислотой, трихлоруксусной кислотой, сахарозой, дихлоргидрином глицерина, ароматическими альдегидами и др. Все эти реакции могут быть использованы как для качественного, так и для количественного определения витамина.

Из существующих в природе стероидов, а также стероидов, полученных синтетически, физиологической активностью витамина D после их облучения начинают обладать лишь те стероиды, у которых имеется та же кольцевая система, что и у эргостерина.

Особо важное значение для проявления противорахитической активности имеет структура кольца «В» эргостерина, в котором при разрыве связи между 9 и 10-м положением образуется третья двойная связь в цикле. Наличие двойной связи в боковой цепи эргостерина менее существенно. Если в эргостерине уничтожить двойную связь в боковой цепи, то при облучении полученного дигидроэргостерина (III) образуется витамин  $D_4$  (IV), активность которого только в 2 раза ниже, чем у кальциферола.

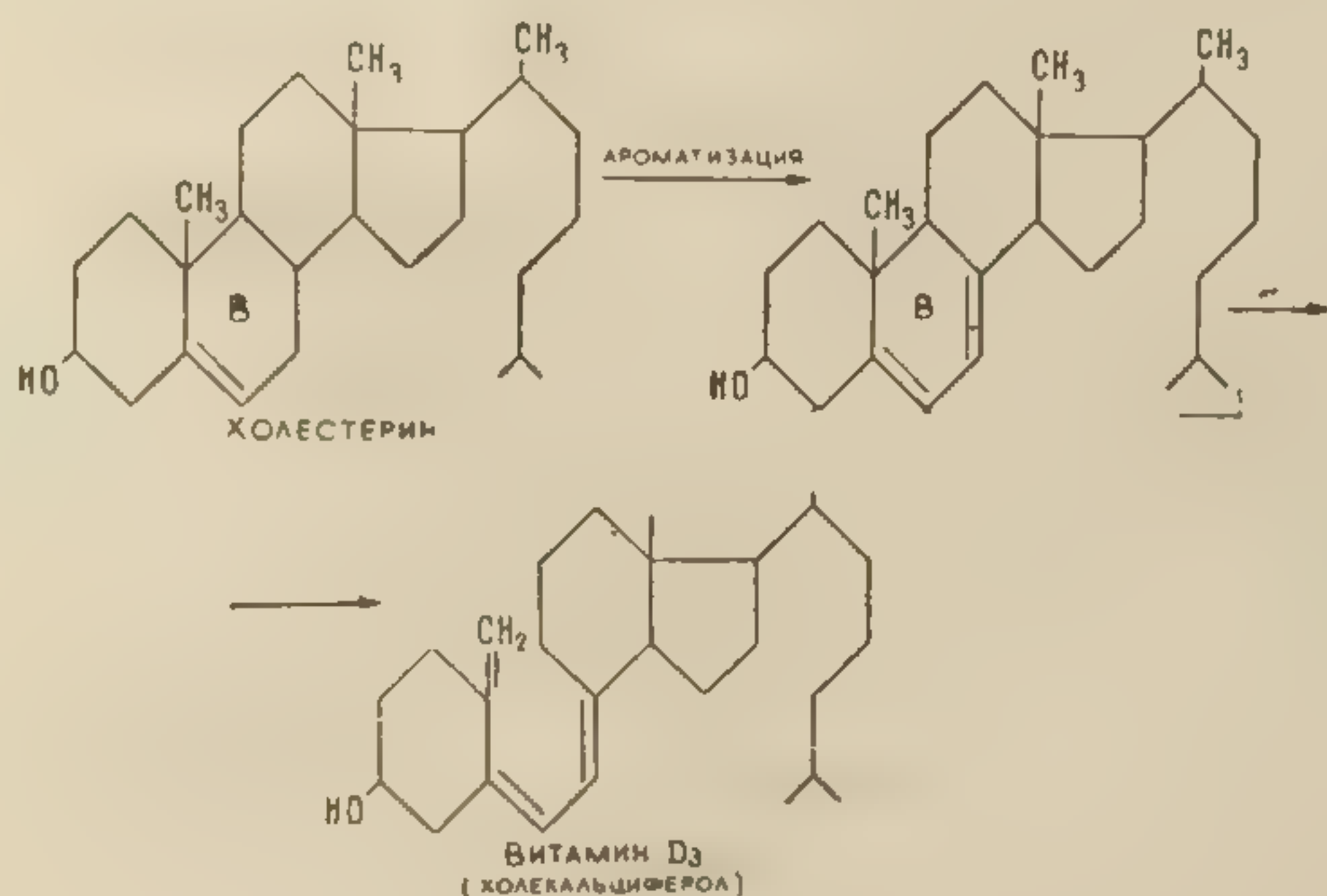




Отсюда был сделан вывод, что источником витаминов группы D могут быть и другие стерины, отличающиеся от эргостерина характером боковой цепи.

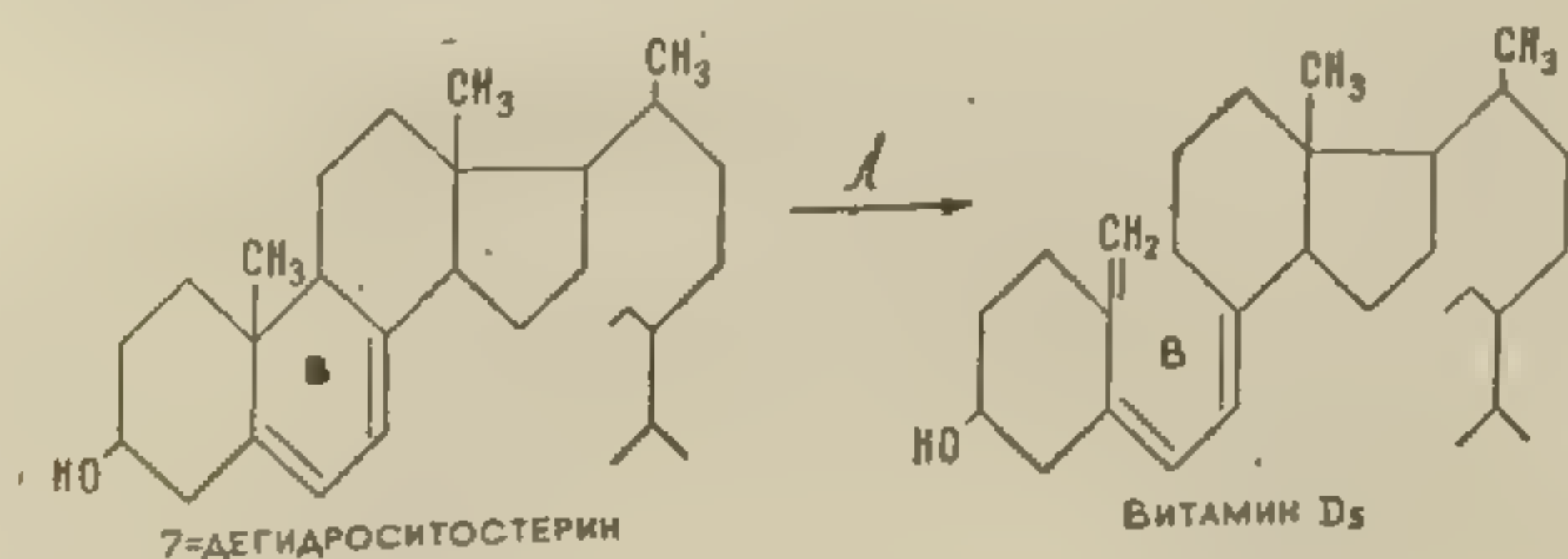
Витамин D<sub>3</sub> был получен из холестерина. Так как для проявления D-витаминной активности кольцо «В» у стерина должно быть специфичным (т. е. иметь после облучения три двойных связи), то вполне понятно, почему холестерин не проявляет активности после его облучения — он имеет в кольце «В» только одну двойную связь.

Следовательно, чтобы получить из холестерина вещество с D-витаминной активностью, необходимо перед его облучением ароматизировать кольцо «В», т. е. ввести в него недостающую двойную связь, а затем уже подвергать облучению.



7-дегидрохолестерин является провитамином D<sub>3</sub>. Активность витамина D<sub>3</sub> почти в полтора раза больше, чем витамина D<sub>2</sub>. В чистом виде он представляет собой бесцветное кристаллическое вещество нерастворимое в воде, растворимое в жирах. Температура плавления — 84—85°.

Витамин D<sub>5</sub> получается после облучения его провитамина — 7-дегидроситостерина:





В настоящее время известны также витамины D<sub>6</sub> и D<sub>7</sub>. Все они отличаются друг от друга строением боковой цепи.

Витамин D регулирует обмен фосфора и кальция в организме, является хорошим средством против рахита. Его применяют также и при некоторых формах костного туберкулеза, всех форм волчанки кожи и слизистых оболочек.

Активность витамина D определяется биологическим методом и выражается в интернациональных единицах. 1 ИЕ содержит 0,000025 мг чистого витамина.

Витамин D выпускается в виде следующих препаратов.

Витаминол — масляный раствор эргостерина, облученного ультрафиолетовым светом. Выпускается во флаконах по 10 и 35 мл.

Спиртовой раствор витамина D. В 1 мл содержит 200 000 ИЕ. Выпускается во флаконах по 35 мл.

Драже витамина D. Содержит в каждой горошке по 300 и 500 ИЕ.

Рыбий жир. Одновременно содержит и витамин D и A.

Препараты витамина D (в том числе и рыбий жир) следует хранить в условиях отсутствия влияния воздуха (так как этот фактор инактивирует витамины D), в склянках из темного стекла в темноте. Кислород воздуха окисляет витамин D, а свет превращает его в весьма ядовитый токсистерин. Витамин D относится к списку Б.

### Витамины ароматического ряда

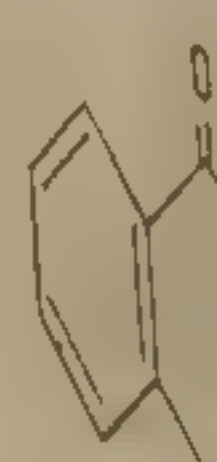
#### Нафтохиноны (витамины группы К)

Вещество, предохраняющее животных от геморрагических заболеваний (кровоизлияний), получило название витамина коагуляции — филлохинона или витамина К. Он необходим для нормального процесса свертывания крови. Принимая участие в образовании протромбина, синтез которого происходит в печени, этот витамин оказывает большое влияние на содержание протромбина в крови.

Филлохинон широко распространен в растительном мире. Наибольшие количества его были обнаружены в листьях люцерны, шпината, в цветной капусте, хвое, зеленых томатах. Богатым источником витамина К является конопля, листья каштана. Из животного сырья наиболее много его содержится в свиной печени. Частично образуется микрофлорой кишечника, что до некоторой степени обеспечивает потребность в нем организма.

Впервые витамин К был выделен в 1939 г. из листьев лю-

Как показывает  
новый цикл. Карбокс  
окислении боковой  
лено далее, что это  
зи — три в хинонов  
при каталитическом  
водорода.  
На основании ве  
турная формула вит



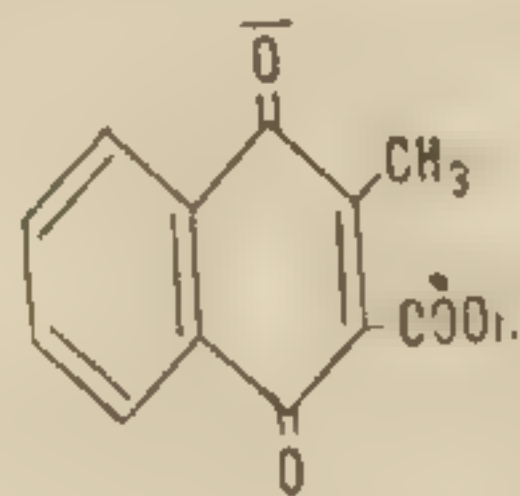
Биосинтез вита  
растений. При это  
почему ботва мор  
е корень, а нару  
витамином, чем ви  
Витамин К1 мо  
ществлено Физер  
В качестве исход  
(1)



черны. Листья экстрагировались петролейным эфиром, экстракт освобождался от хлорофилла путем хроматографической адсорбции на окиси магния. Остаток из очищенного экстракта после отгонки растворителя перегоняли в вакууме. При этом собирали фракцию, кипящую при температуре 120—140°. Полученное вещество имело эмпирическую формулу  $C_{31}H_{46}O_2$ . Его спектр оказался очень близким к спектру 1,4 нафтохинона.

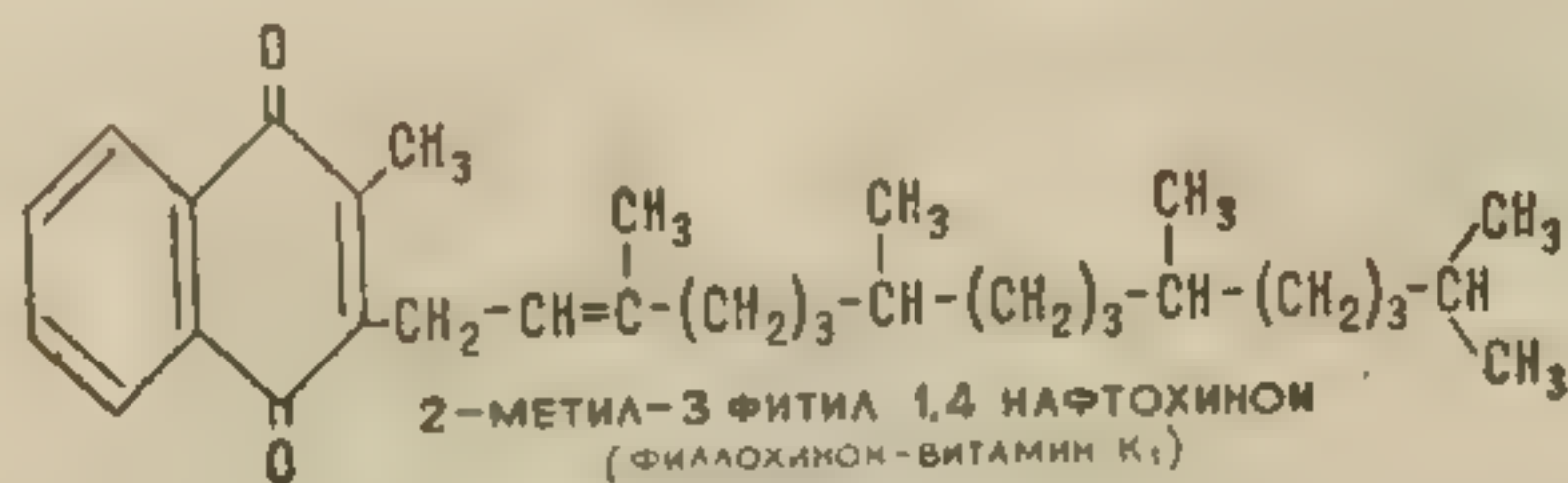
При окислении полученного вещества образовывалась фталевая кислота, что также подтверждало близость этого витамина к нафтохинону.

При мягком окислении полученного витамина получалась кислота следующего строения:



Как показывает формула — здесь сохранился нафтохиноновый цикл. Карбоксильная группа могла образоваться при окислении боковой цепи исходного вещества. Было установлено далее, что это вещество содержит четыре двойных связи — три в хиноновом ядре и одну в боковой цепи, так как при каталитическом гидрировании расходовалось 4 молекулы водорода.

На основании всех этих данных была предложена структурная формула витамина  $K_1$ .



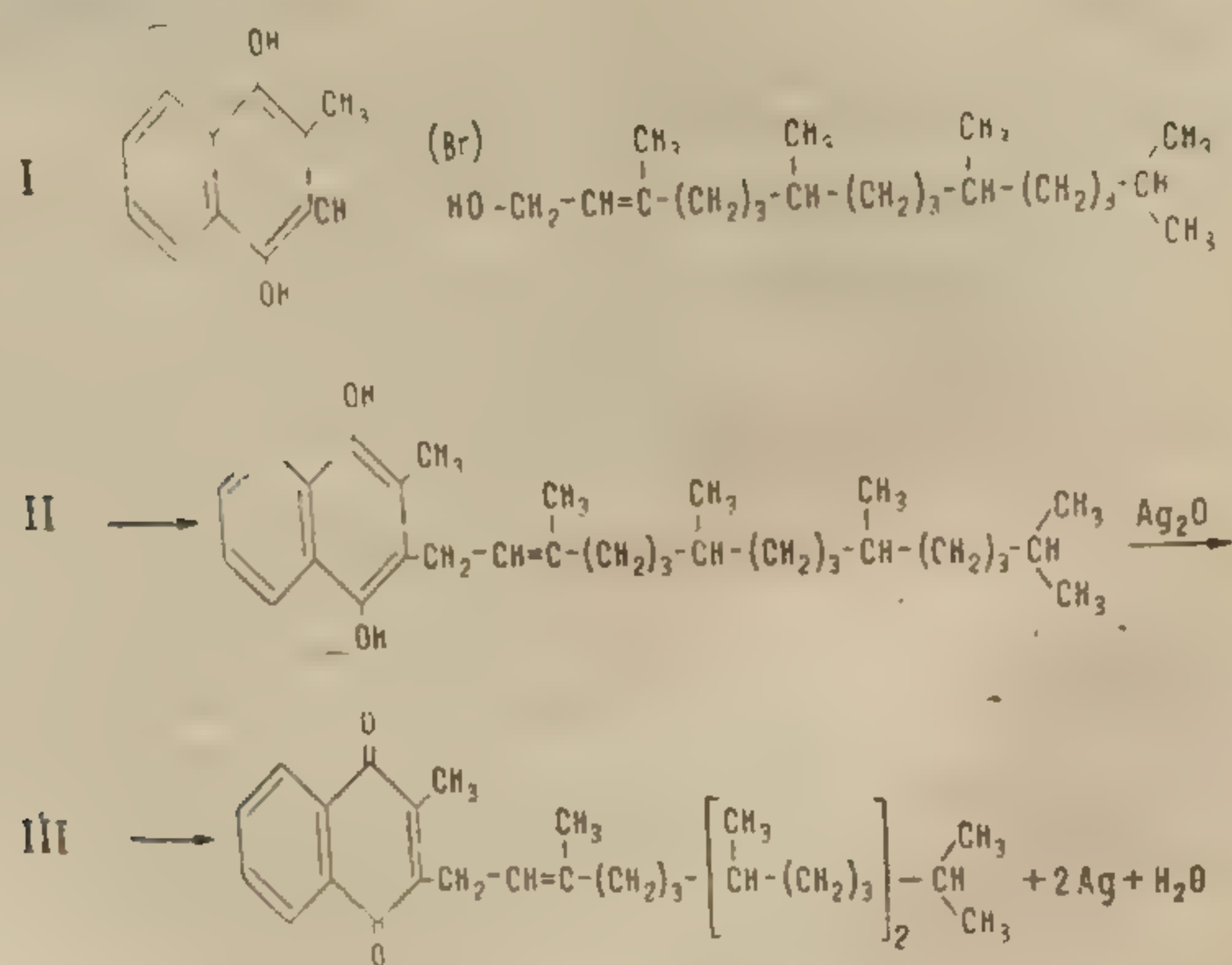
Биосинтез витамина  $K_1$  осуществляется в зеленых частях растений. При этом он стимулируется солнечным светом. Вот почему ботва моркови значительно богаче витамином  $K_1$ , чем ее корень, а наружные листья капусты в четыре раза богаче витамином, чем внутренние.

Витамин  $K_1$  может получаться синтетически, что было осуществлено Физером и одновременно рядом других ученых. В качестве исходного продукта берут метилнафтогидрохинон (I) и при определенных условиях конденсируют с фитолом.



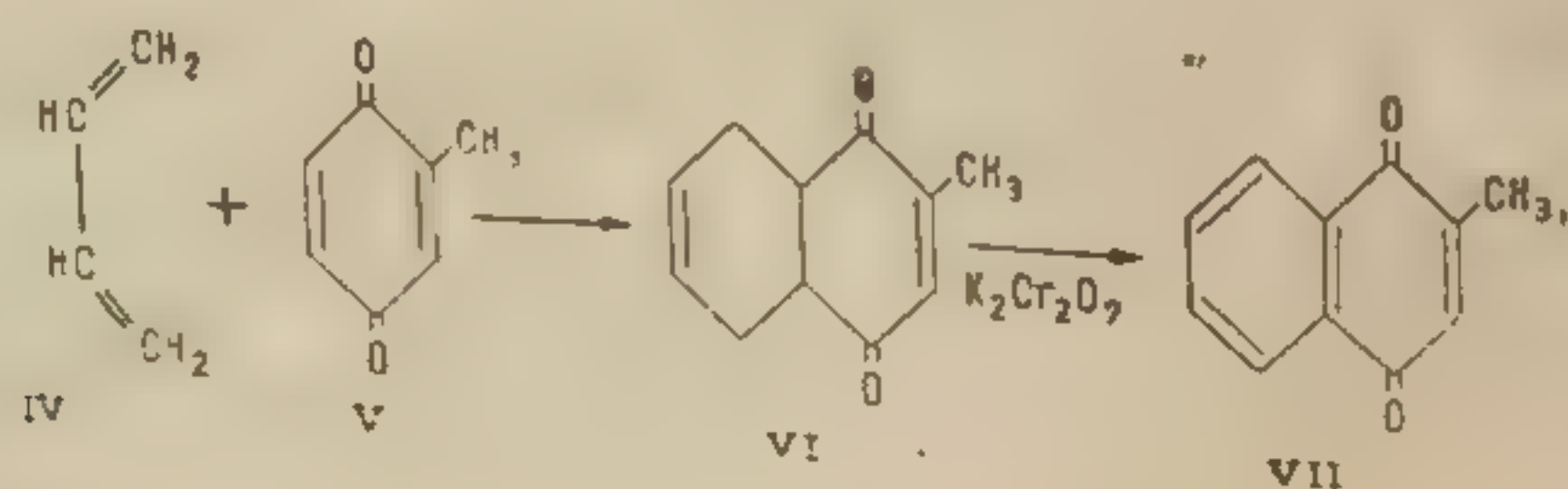
При этом образуется витамин  $K_1$  — гидрохинон (II), а примесь исходного нафтохинона удаляется действием раствора щелочи.

Из остатка, представляющего собой маслообразное вещество петролейным эфиром, выделяют твердый витамин  $K_1$  (гидрохинон), который окисляют окисью серебра (выход 29%). Схематично синтез витамина  $K_1$  можно представить следующим образом:



Лучше вместо фитола применять фитил-бромид. Этот синтез на первый взгляд кажется очень простым. Он не представлял бы никаких трудностей, если бы фитол был легко доступным для получения. Синтез фитола очень сложен, а получение его из природных источников разрушением хлорофилла дает очень низкие выходы продукта.

Синтез 2-метил-1,4 нафтохинона осуществляется различными путями. В 1946 г. был разработан очень простой его синтез, в основу которого был положен диеновый синтез из бутадиена (IV) и толухинона (V).



Конденса  
заяно уксус  
учается тет  
выделяя из  
е метилнафт  
выходом (77  
теза, так как  
ными продук

Филлохи  
лообразное  
флюоресцир  
нерастворим  
растворител

Характер  
способность ле  
зи хинона  
при действи  
маслообразн  
же активнос

При дей  
алифатичес  
гичных оки  
В 1939  
действию б  
но витамин  
отличается  
ставляет ос

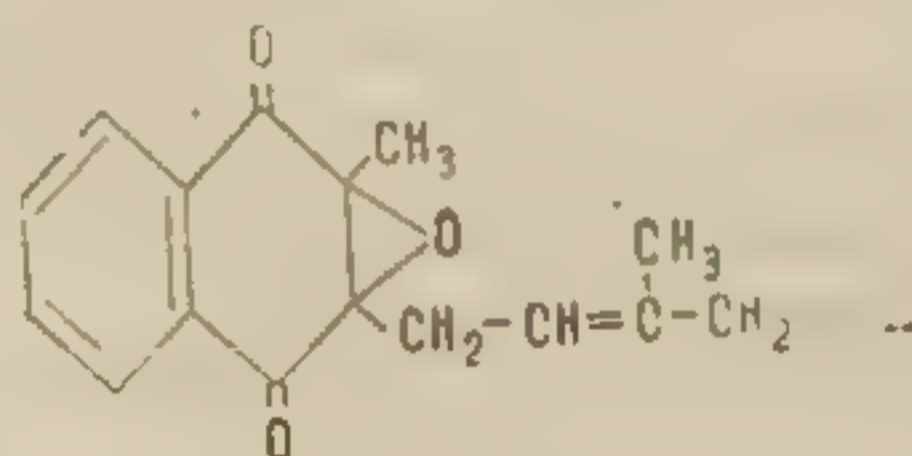
Фарнох  
Нераствори  
ческих рас  
5 Зак. 1326



Конденсация бутадиена с толухиноном проводится в ледяной уксусной кислоте при температуре 110°. При этом получается тетрагидро-1,4 нафтохинон (VI). Это соединение, не выделяя из реакционной смеси, окисляют бихроматом калия в метилнафтохинон (VII). Эти реакции протекают с хорошим выходом (77—90%), они легли в основу промышленного синтеза, так как бутадиен и толухинон являются весьма доступными продуктами.

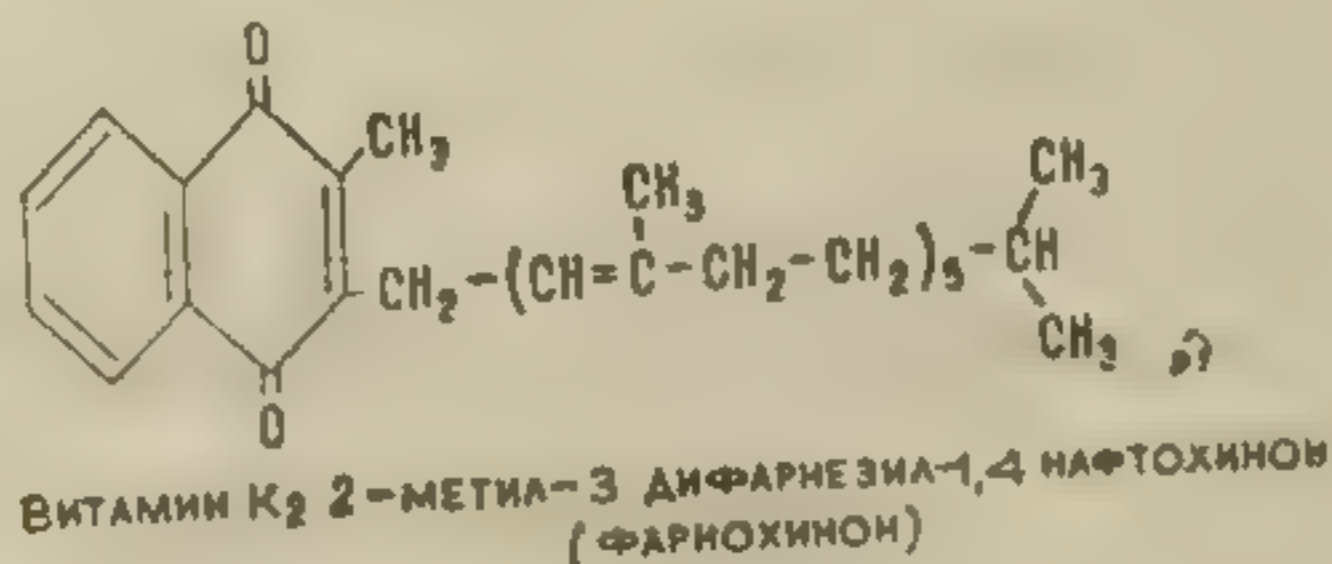
Филлохинон (витамин K<sub>1</sub>) представляет собой вязкое, маслообразное вещество желтого цвета; обладает способностью флюоресцировать при освещении аргонной лампой; в воде нерастворим, но растворим в большинстве органических растворителей.

Характерной особенностью филлохинона является его способность легко окисляться с присоединением по двойной связи хинона атома кислорода с образованием эпокисей. Так, при действии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на филлохинон образуется бесцветное маслообразное вещество (эпокись), обладающее почти такой же активностью, как и свободный витамин.



При действии слабых окислителей отщепляется боковая алифатическая цепь по двойной связи, а при действии энергичных окислителей образуется фталевая кислота.

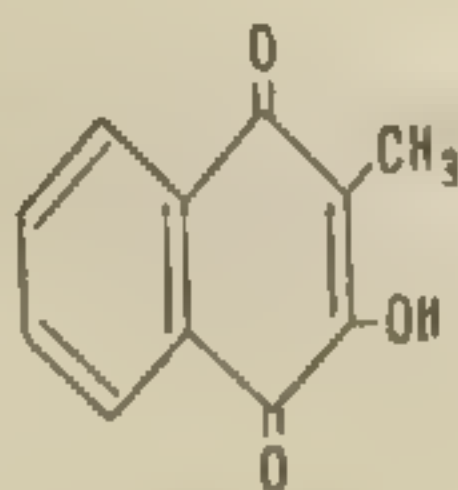
В 1939 г. из гниющей рыбы было выделено вещество, по действию близкое к витамину K<sub>1</sub>. Это вещество было названо витамином K<sub>2</sub> — фарнохинон. Структурная формула его отличается от витамина K<sub>1</sub> тем, что боковая цепь здесь представляет остаток дифарнезола.



Фарнохинон — кристаллическое вещество желтого цвета. Нерастворим в воде, легко растворим в большинстве органических растворителей.



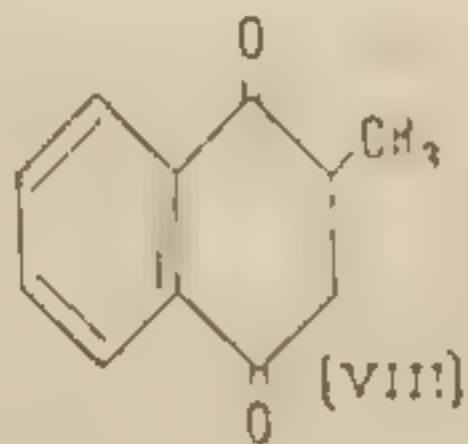
Среди природных веществ с антигеморрагической активностью можно назвать также фтиокол, выделенный из туберкулезных бактерий человека (*Mycobacterium tuberculosis*).



ФТИОКОЛ  
(2-МЕТИЛ 3-ОКСИ 1,4  
НАФТОХИНОН)

Витамин  $K_2$  и фтиокол в отличие от витамина  $K_1$  являются продуктами бактериальной жизнедеятельности. Степень их биологической активности различна, но обусловлена присущей им структурой 2-метил-1,4 нафтохинона.

В дальнейшем обнаружилась высокая витаминная активность самого метилнафтохинона. Это вещество было названо витамином  $K_3$  или метиноном (VIII). Чистый витамин  $K_3$  представляет собой кристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Плохо растворим в воде, но хорошо растворим в спирте, жгучего, горького вкуса.

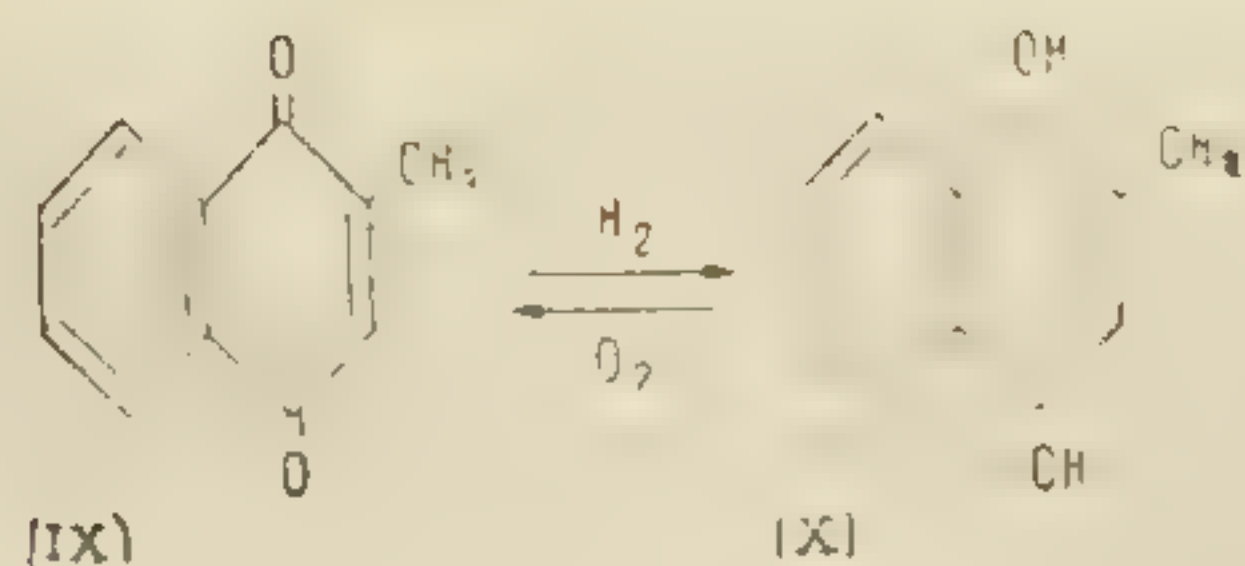


Витамин  $K_3$  оказался значительно более активным, чем природный витамин  $K_1$ . По силе действия он превосходит природный витамин в три раза и, следовательно, мог бы заменить его. Но большие дозы метилнафтохинона обладают значительной токсичностью.

Витамин  $K_3$  получается синтетически одним из тех методов, которые применяются для синтеза ядра витамина  $K_1$ .

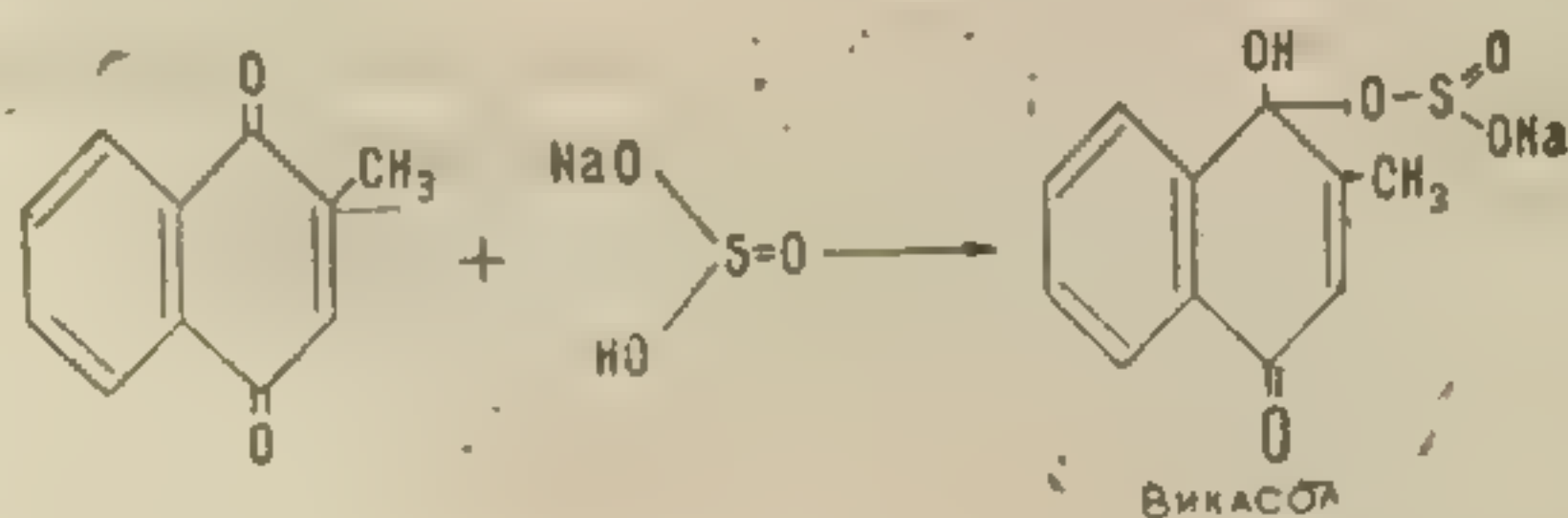
Характерной особенностью витаминов группы К является их способность к окислительно-восстановительным процессам. При действии восстановителей они легко восстанавливаются в бесцветные нафтогидрохиноны (X), которые под влиянием кислорода воздуха вновь окисляются в окрашенные хиноны (IX).



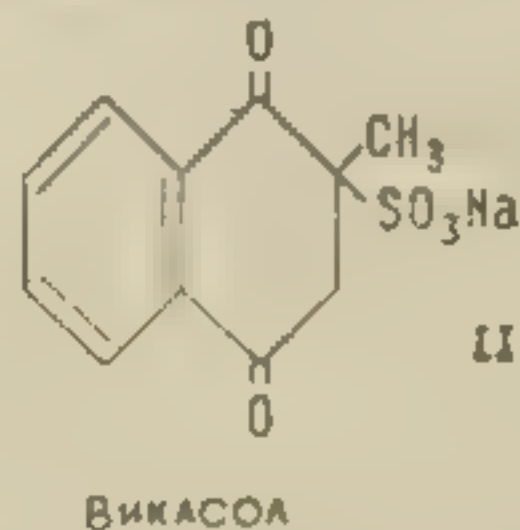


Плохая растворимость витамина  $K_3$  в воде является большим недостатком, поэтому стремились получить его аналог, который бы хорошо растворялся в воде и сохранял свою активность. Такой водорастворимый аналог витамина  $K_3$  был синтезирован А. В. Палладиным и назван им **викасолом**.

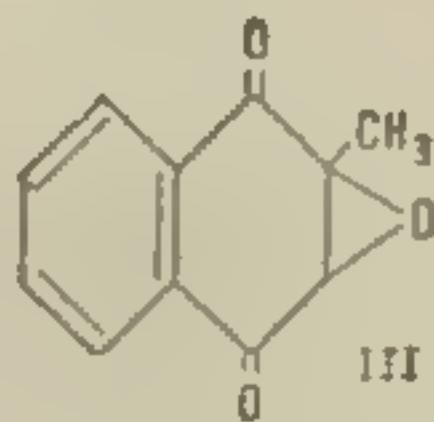
Как известно, для увеличения растворимости вещества в его молекулу вводят обычно гидрофильные группы, например, сульфогруппу. Исходя из того, что хиноны легко образуют бисульфитные производные, А. В. Палладин использовал эту возможность для метинаона и получил бисульфитное производное метилнафтохинона.



Дальнейшие исследования показали, что формула викасола должна иметь следующее строение:



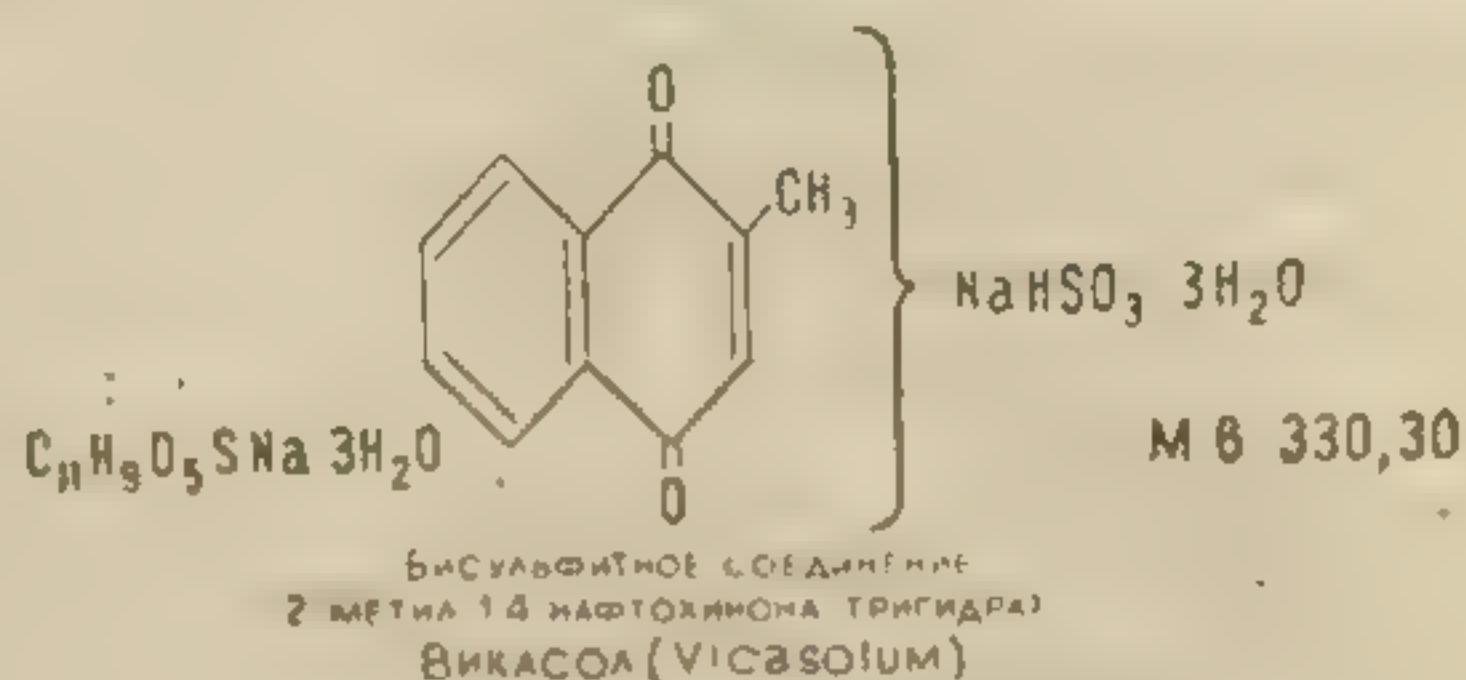
Ультрафиолетовый спектр поглощения данного соединения отличается от спектра поглощения нафтохинонов (где имеется сопряжение карбонильных групп хиноидной системы). Он подобен спектру поглощения эпокиси нафтохинона (III), где нет сопряжения карбонильных групп хиноидной системы.





Инфракрасный спектр поглощения показывает отсутствие в молекуле викасола гидроксильной группы, что подтверждает правильность указанной выше структуры (II).

В водных растворах викасол способен образовывать равновесные системы 2-метил-1,4 нафтохинона с бисульфитом натрия, поэтому формула его может быть представлена и таким образом:

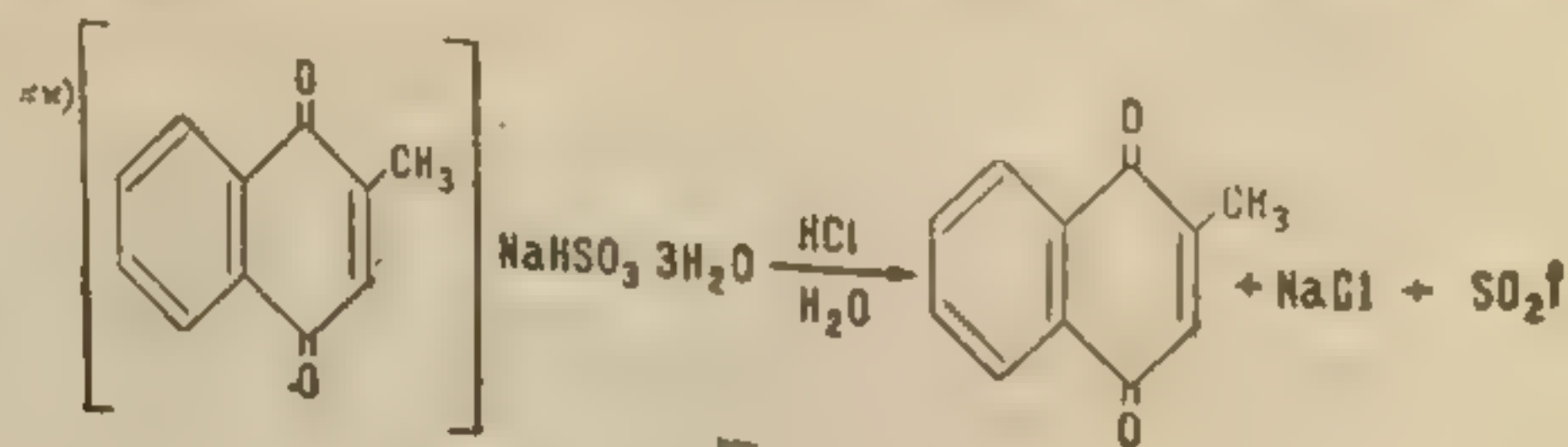


В Государственную фармакопею этот препарат включен как витамин К. Это белый иногда с желтоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса, легко растворим в воде, трудно — в органических растворителях (спирт, эфир).

Подлинность препарата определяется путем выделения щелочью и последующего извлечения хлороформом 2-метил-1,4 нафтохинона и определения его температуры плавления, которая должна быть 104—107°.

Эта реакция заключается в переведении  $\text{NaHSO}_3$  в  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , который не дает с 2-метил-1,4 нафтохиноном водорастворимой соли.

Кроме того, при действии концентрированной  $\text{HCl}$  возникает запах сернистого газа (разложение бисульфита натрия).



При испытании на чистоту следует проверить предельно допустимые количества бисульфита натрия (не более 2%) и тяжелых металлов в сульфатной золе.

Количественное определение викасола проводят весовым методом. К навеске препарата прибавляют раствора щелочи, после чего 2-метил-1,4 нафтохинон извлекают хлороформом. Остаток после удаления хлороформа сушат в эксикаторе над  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до постоянного веса.



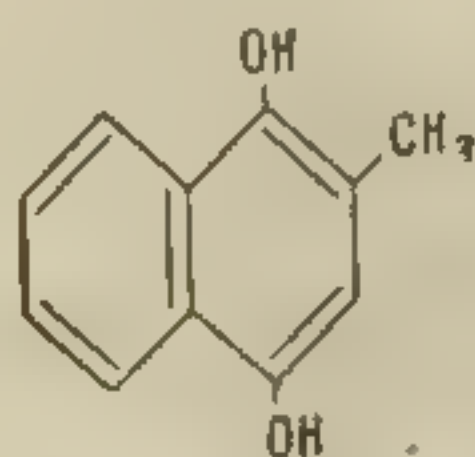
Витамин К (викасол) применяется при пониженном содержании протромбина в крови, что вызывает кровоточивость.

При его введении в организм повышается свертываемость крови и явления кровоточивости снимаются. Лекарственная форма его: порошки, таблетки, 0,3 и 1% растворы в ампулах. Витамин К относится к списку Б.

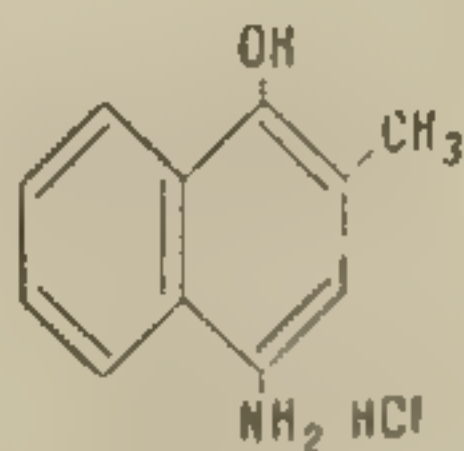
Поскольку специфичность витамина К обусловлена, главным образом, строением нафтохинона, многие исследователи занялись поиском других нафтохинонов, обладающих антигеморрагическим действием. Было синтезировано большое количество аналогов витамина К, многие из которых обладали физиологической активностью. При изучении связи между их строением и физиологической активностью было установлено, что метильная группа в положении 2 играет очень важную роль в проявлении активности аналогов витамина К. Замена группы  $\text{CH}_3$  во 2-м положении на какую-либо другую группу, как правило, вела к понижению или потере активности препарата. Замещение различными группами в 3-м положении или насыщение двойной связи в боковой цепи также приводило к понижению активности препарата во много раз. Например, насыщение двойной связи в боковой цепи филлохинона снижало активность соединения в 12 раз. Наряду с этим было установлено, что биологическая активность зависит также и от длины боковой цепи. При ее увеличении активность препарата возрастает и достигает максимума при  $\text{C}_{20}$ . Дальнейшее увеличение длины цепи не оказывает существенного влияния на повышение активности.

Цепь фитила обеспечивает более высокую активность, чем цепь дифарнезила.

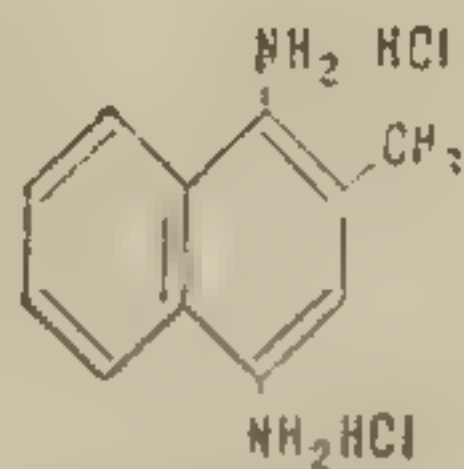
Исследования показали, что метилнафтохинон может образовываться в организме при окислении соответствующего гидрохинона, аминифенола или диамина. Следовательно, эти вещества могут применяться, давая тот же результат, что и метинон, поэтому их называли витаминами  $\text{K}_4$ ,  $\text{K}_5$ ,  $\text{K}_6$ .



ВИТАМИН  $\text{K}_4$   
5-МЕТИЛ-1,4-НАФТО-  
ГИДРОКИНОН



ВИТАМИН  $\text{K}_5$   
2-МЕТИЛ-1-НАФТОЛ  
ГИДРОХЛОРИД



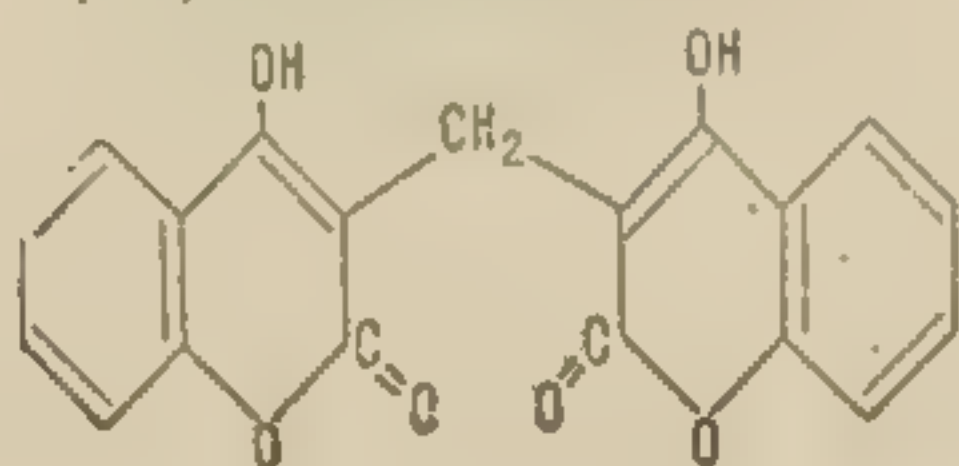
ВИТАМИН  $\text{K}_6$   
2-МЕТИЛ-1,8-НАФТО-  
ДИГИДРОХЛОРИД



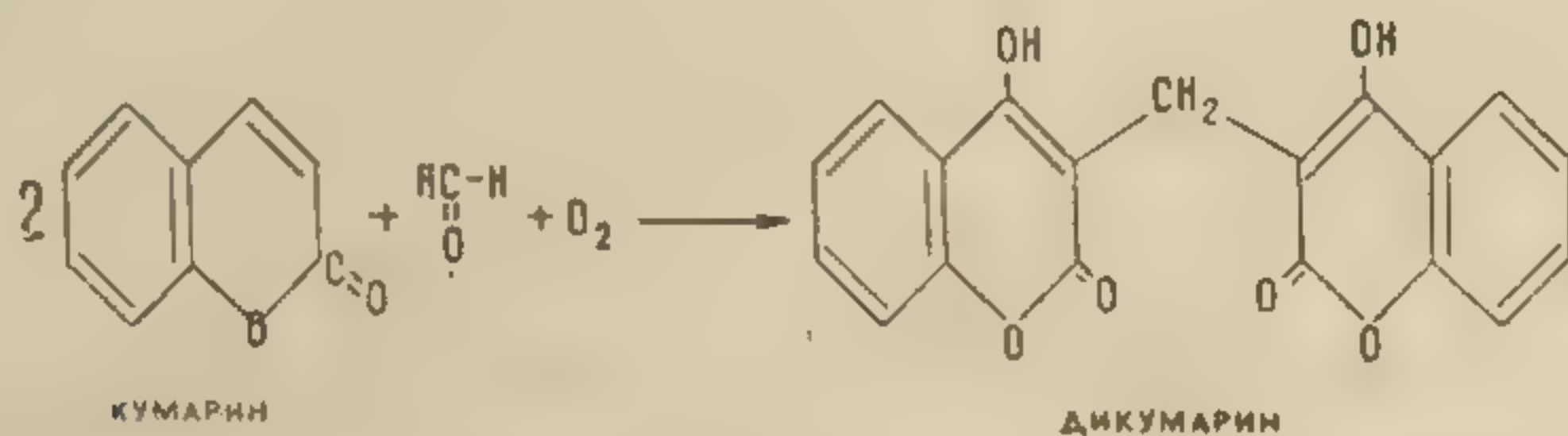
Избыток в организме витамина К может привести к явлениям тромбоза или тромбофлебиту. Чтобы снять их необходимо применять такие вещества, которые обладают способностью угнетать образование протромбина в печени. Уменьшение уровня протромбина в крови ведет к понижению свертываемости крови. Эти вещества получили название антикоагулянтов.

К числу таких антикоагулянтов относятся дикумарин и неодикумарин (пелентан).

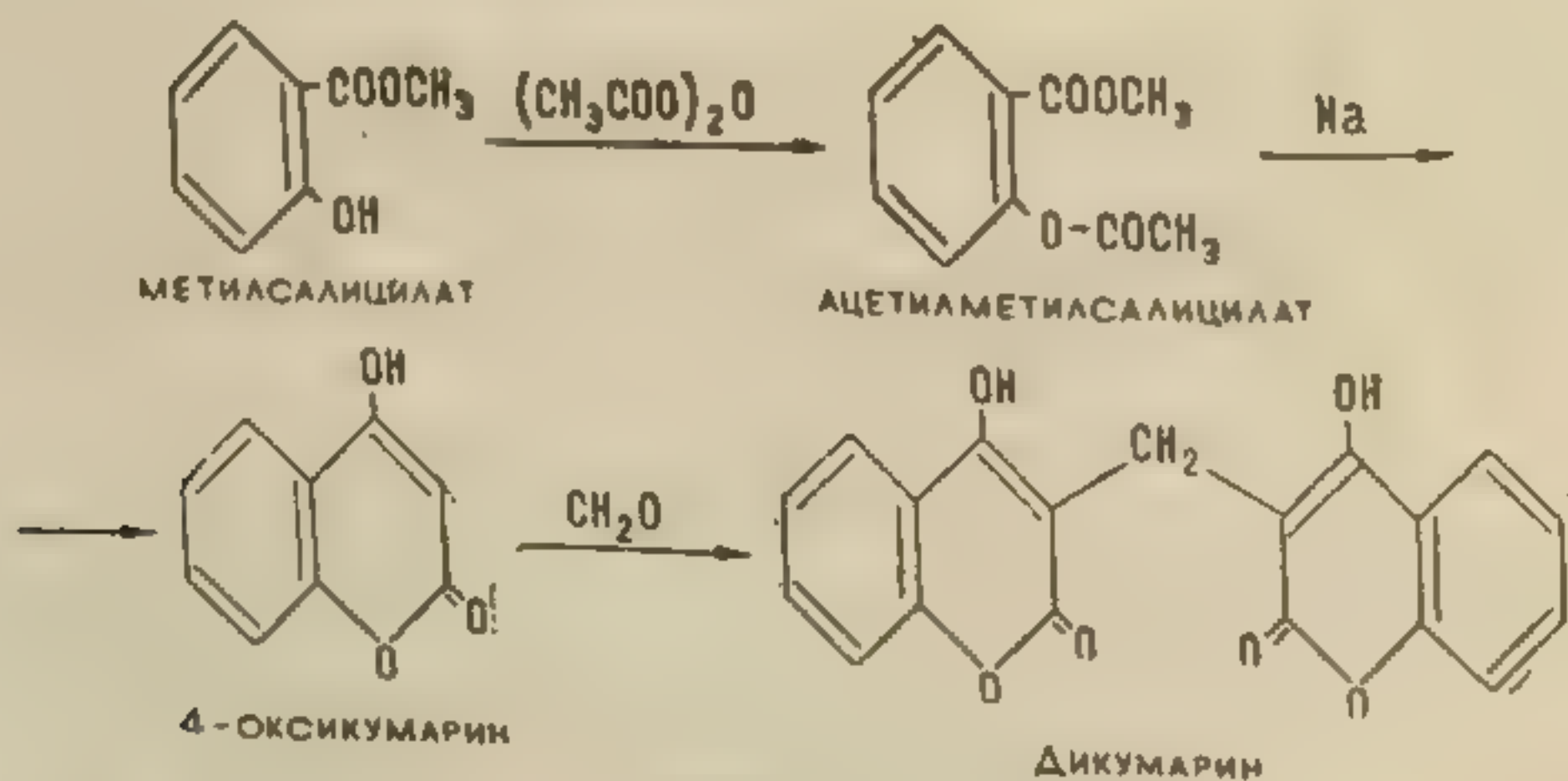
ДИКУМАРИН (Dicumarinum)  
(4-оксикумарила-3-метан)



Дикумарин (Dicumarinum) образуется в сене из душистого вещества кумарина под влиянием окислительных и ферментативных процессов.



Для медицинских целей дикумарин получается синтетически.

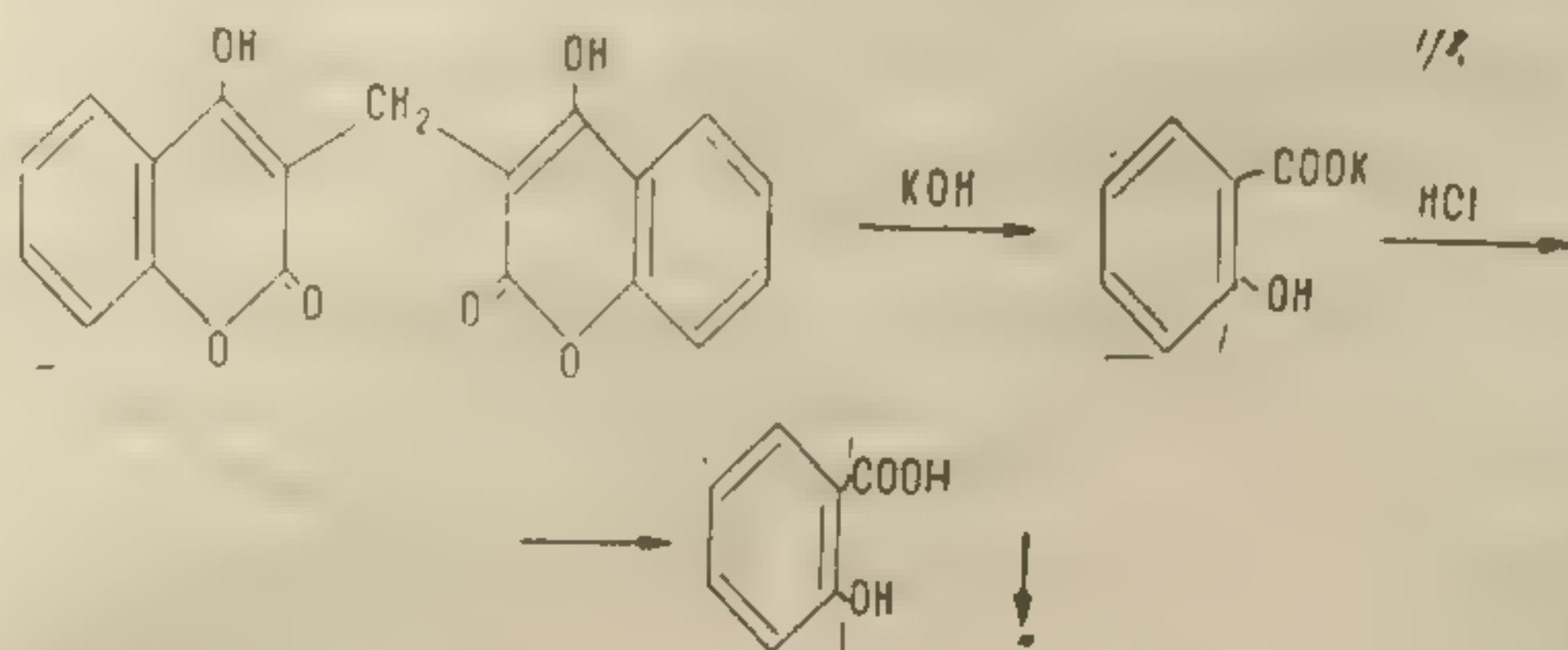


Дикумарин — белый или слегка кремоватый мелкокристаллический порошок без запаха. Почти нерастворим в воде, спирте, эфире, ацетоне. Растворим в хлороформе, пири-



дине. Имея фенольный гидроксил в молекуле, дикумарин легко растворяется в щелочах, образуя соли. При нагревании со щелочами раскрывается лактонное кольцо и препарат расщепляется.

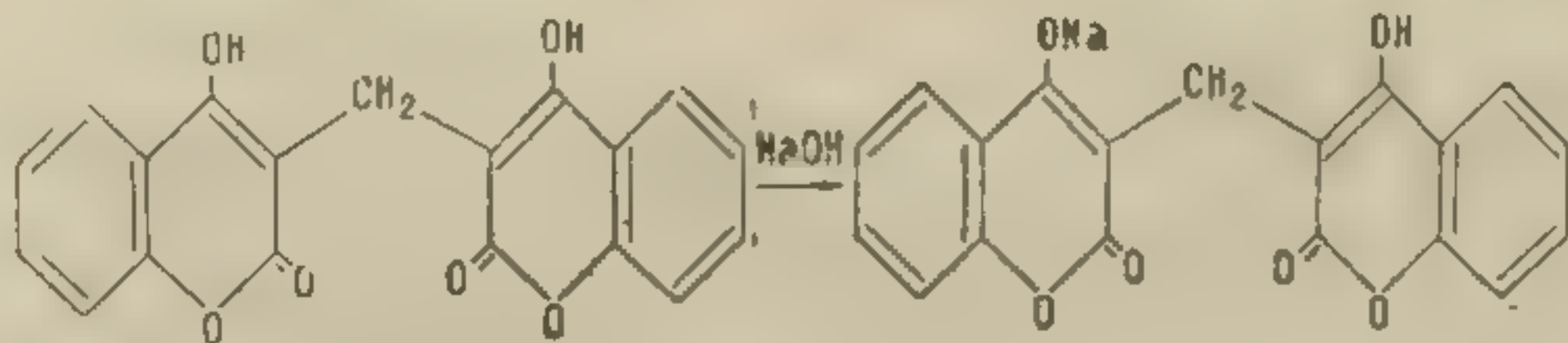
На этой реакции основано испытание на подлинность. Навеску препарата сплавляют со щелочью. Полученный сплав растворяют в горячей воде и фильтруют. При подкислении фильтрата соляной кислотой выпадает белый кристаллический осадок салициловой кислоты.



Если к реакционной массе (не отфильтровывая осадок) прибавить раствора хлорида окисного железа, появляется сине-фиолетовое окрашивание.

При испытании на чистоту следует проверить отсутствие формальдегида и предельное содержание  $\text{Cl}_1'\text{SO}_4''$  и тяжелых металлов в сульфатной золе.

Количественное определение проводят методом нейтрализации. Принцип определения: в спирто-водной среде дикумарин растворяют в определенном объеме 0,1 н раствора щелочи при нагревании и избыток едкого натра оттитровывают 0,1 н раствором соляной кислоты (индикатор-метоловый красный).

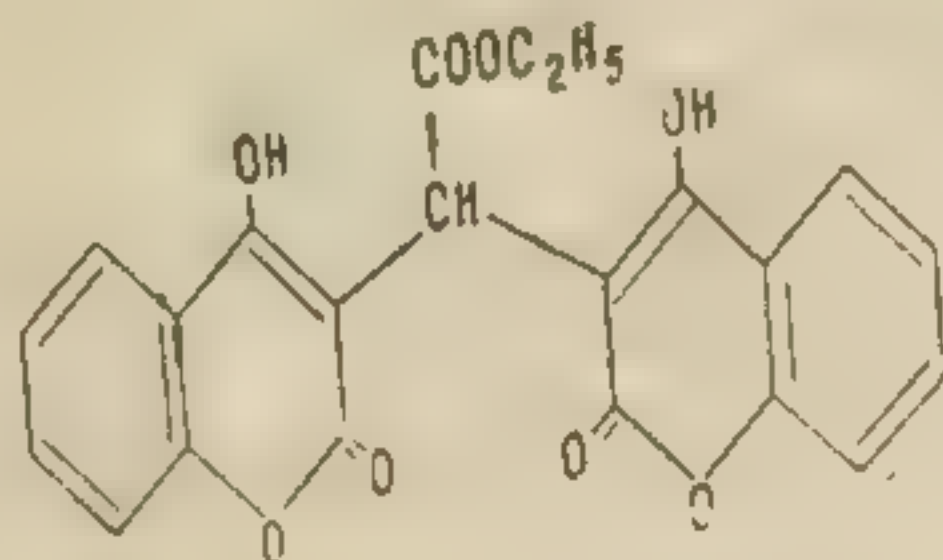


Дикумарин применяется для профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, при коронарной недостаточности. Высшая разовая доза 0,1, суточная — 0,3.

Хранить следует под замком (список А) в стеклянных банках в сухом защищенном от света месте.



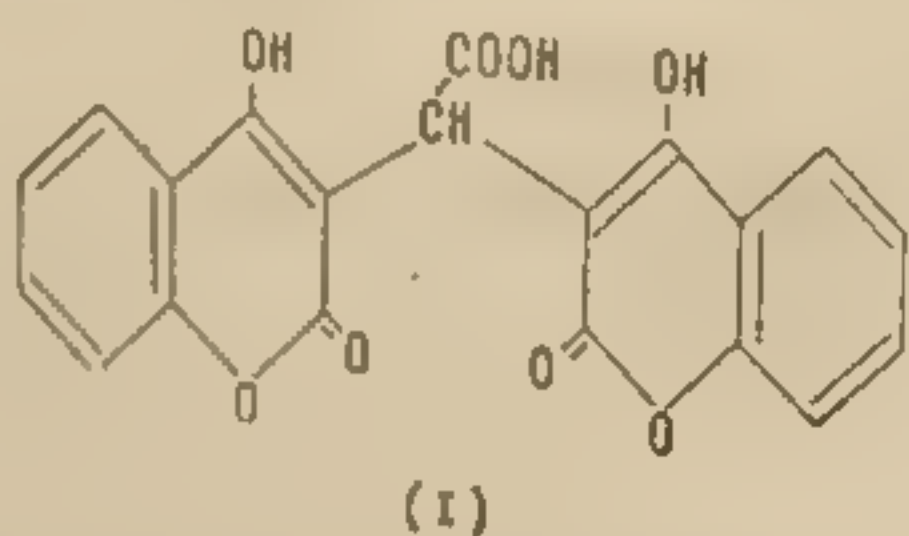
Неодикумарин (Neodicumarinum) — этиловый эфир ди-[4-оксикумаринил-3]-уксусной кислоты.



Это — белый с легким желтоватым или сероватым оттенком мелкокристаллический порошок. Почти нерастворим в воде, растворим в ацетоне, трудно растворим в горячем спирте, эфире.

Температура плавления  $175-178^{\circ}$ . Наличие фенольного гидроксила в молекуле обеспечивает реакцию с хлоридом окисного железа (красно-бурое окрашивание).

В отличие от дикумарина, при добавлении к раствору неодикумарина концентрированной  $H_2SO_4$  и последующем нагревании получается желтое, а затем оранжевое окрашивание. Если полученный раствор вылить в воду — выпадает белый осадок дикумаролуксусной кислоты (I).



Последняя растворяется в щелочах с образованием раствора соломенно-желтого цвета, а в аммиаке наблюдается бесцветный раствор.

При испытании на чистоту следует проверить предельно допустимые количества хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов.

Количественное определение проводится методом нейтрализации. Спиртовой раствор препарата титруют щелочью в присутствии смеси индикаторов (метилового красного и метиленового синего). Химизм реакции тот же, что и с дикумарином.

По сравнению с дикумарином, неодикумарин действует несколько быстрее и мягче, он менее токсичен.

Лекарственная форма: порошки и таблетки по 0,1 и 0,2. Хранить следует под замком (список А) в хорошо закупоренных банках, в сухом защищенном от света месте.



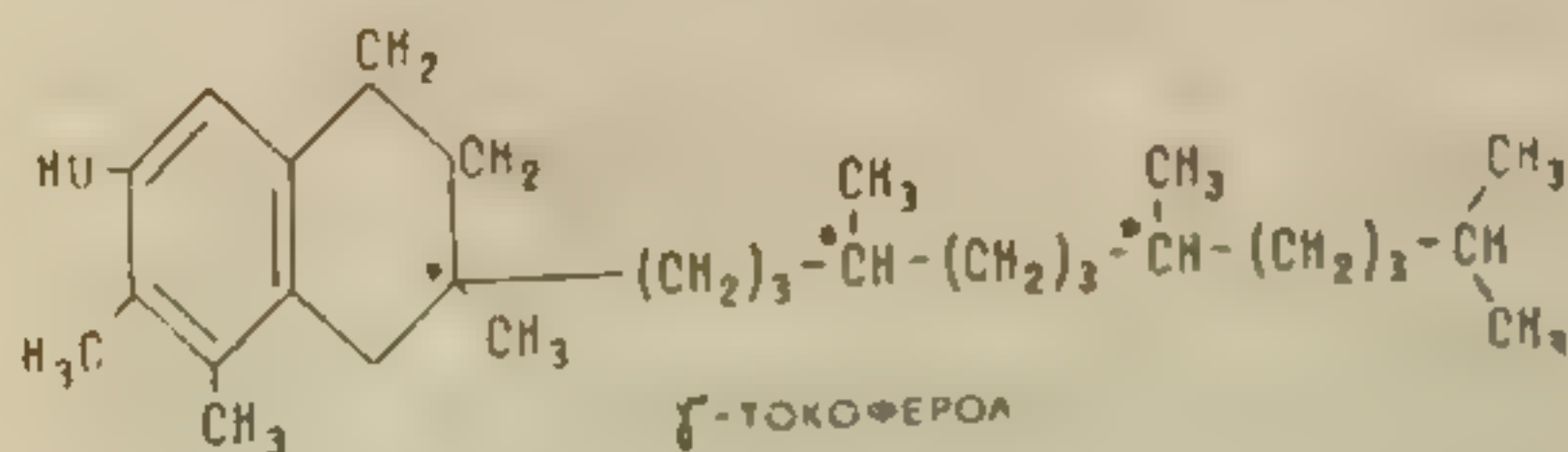
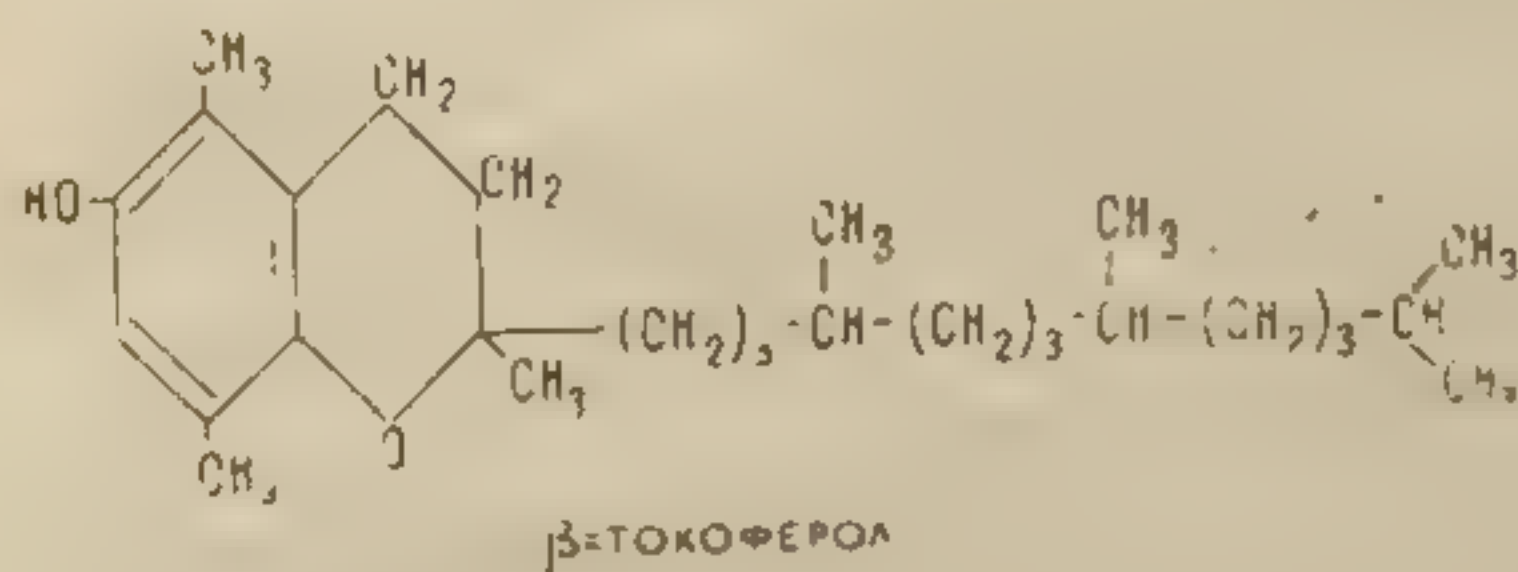
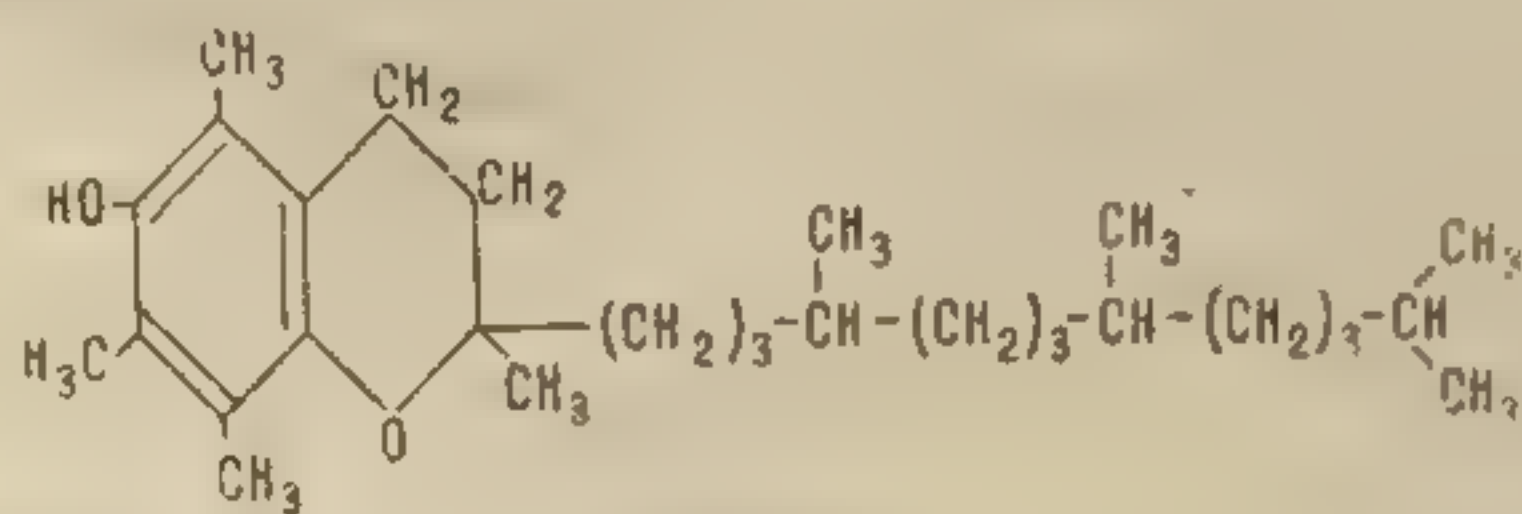
## Витамины гетероциклического ряда

### Хромановые витамины (токоферолы — витамины группы E)

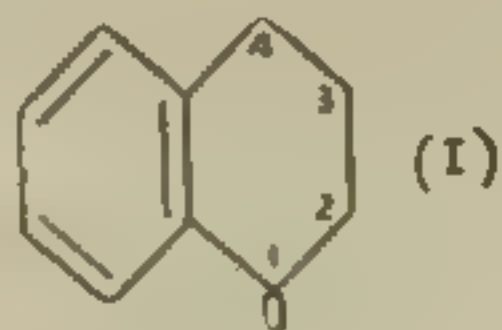
В 1935 г. было выделено из масла зародыша пшеницы кристаллическое вещество, которое излечивало животных, страдающих бесплодием. Это вещество было названо впоследствии витамином E или токоферолом, что означает в переводе с греческого языка «деторождение несущий».

Витамин E содержится в растительных маслах (кукурузном, соевом, льняном, облепиховом и др.). Особенно им богато масло пшеничных зародышей. Витамин E находится также в листьях салата, люцерны, в незначительном количестве в яичных желтках, сливочном масле.

Биологическим действием витамина E обладают три вещества, распространенные в естественных источниках:  $\alpha$ -токоферол,  $\beta$ -токоферол и  $\gamma$ -токоферол.



Как видно из формул, в основе токоферолов лежит бициклическая система, представляющая собой ядро хромана (токол) (I).





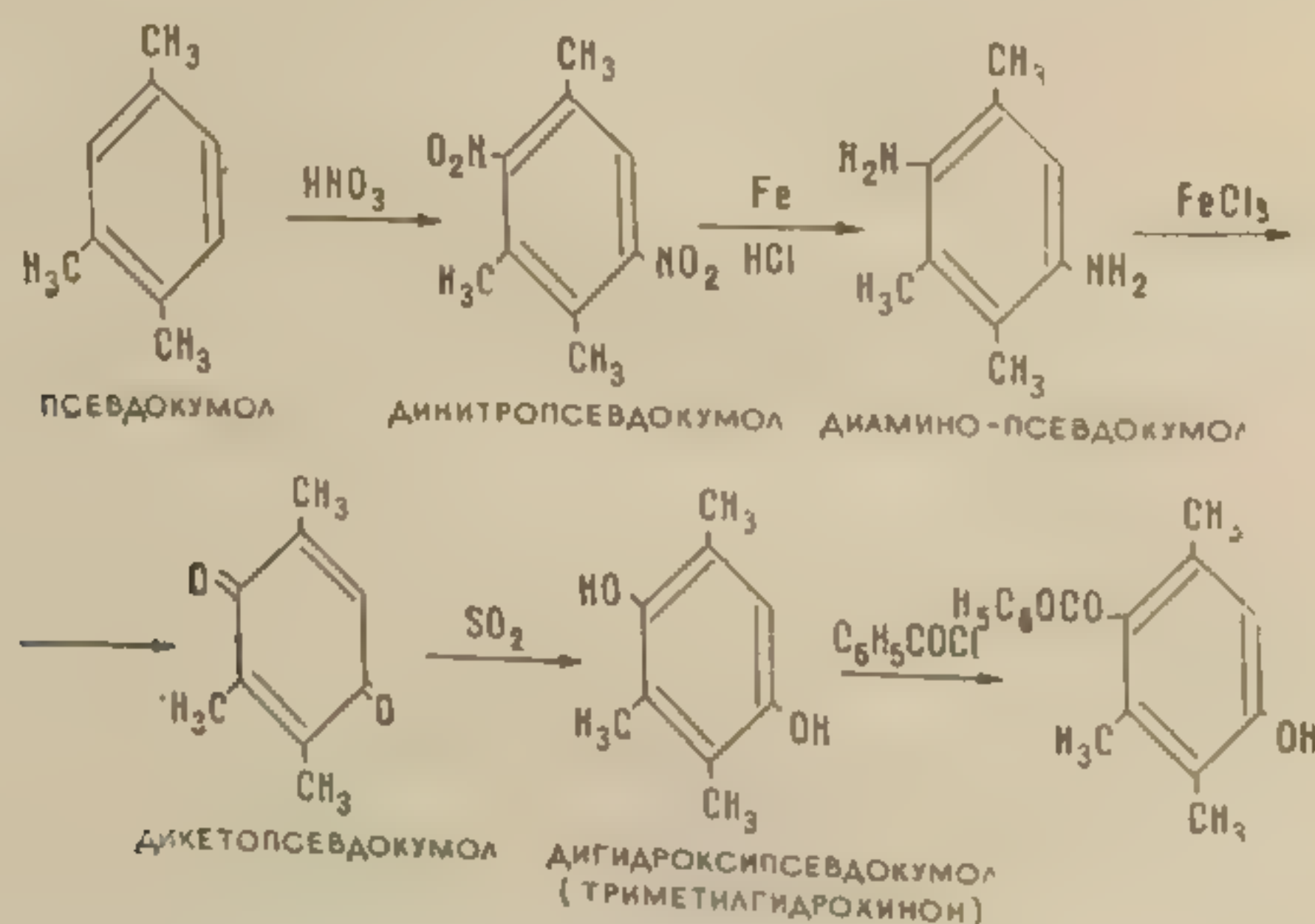
Во 2-м положении ядра хромана — метильная группа и боковая цепь изопреноидного характера из 16 углеродных атомов.

В молекуле токоферола имеется три асимметрических атома углерода, следовательно, для каждого токоферола характерно наличие шести оптических изомеров и трех рацематов. Природные токоферолы — правовращающие формы.

$\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -токоферолы представляют собой маслообразные вещества нерастворимые в воде и хорошо растворимые в органических растворителях. Имея в молекуле свободный фенольный гидроксил, токоферолы могут давать сложные эфиры с кислотами (фосфорной, уксусной, янтарной, бензойной и др.). Эти эфиры хорошо кристаллизуются и могут служить для идентификации токоферолов. Токоферолы обладают специфическим спектром поглощения.

Синтез витамина Е был осуществлен Каррером в 1938 г. Он состоит из трех основных этапов: 1) получение триметилгидрохинона, 2) получение фитола и его бромистого производного (фитилбромид), 3) конденсация триметилгидрохинона с фитилбромидом.

Исходным веществом для получения триметилгидрохинона служит псевдокумол (продукт перегонки каменноугольного дегтя).



Так как при синтезе витамина Е могут получаться различные побочные продукты, рекомендуется одну гидроксильную группу в триметилгидрохиноне защитить, например, бензоилированием.

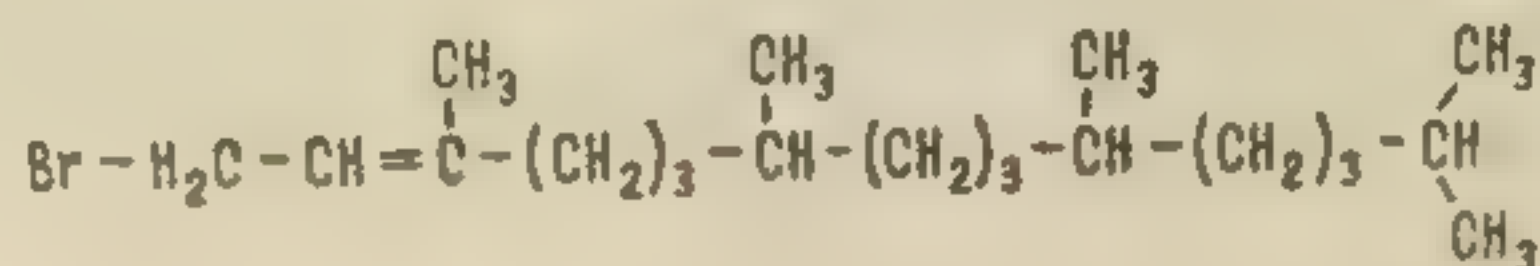
Синтез фитола очень сложен. Единственно доступным природным источником для получения фитола является хлорофилл растений (например, крапивы).



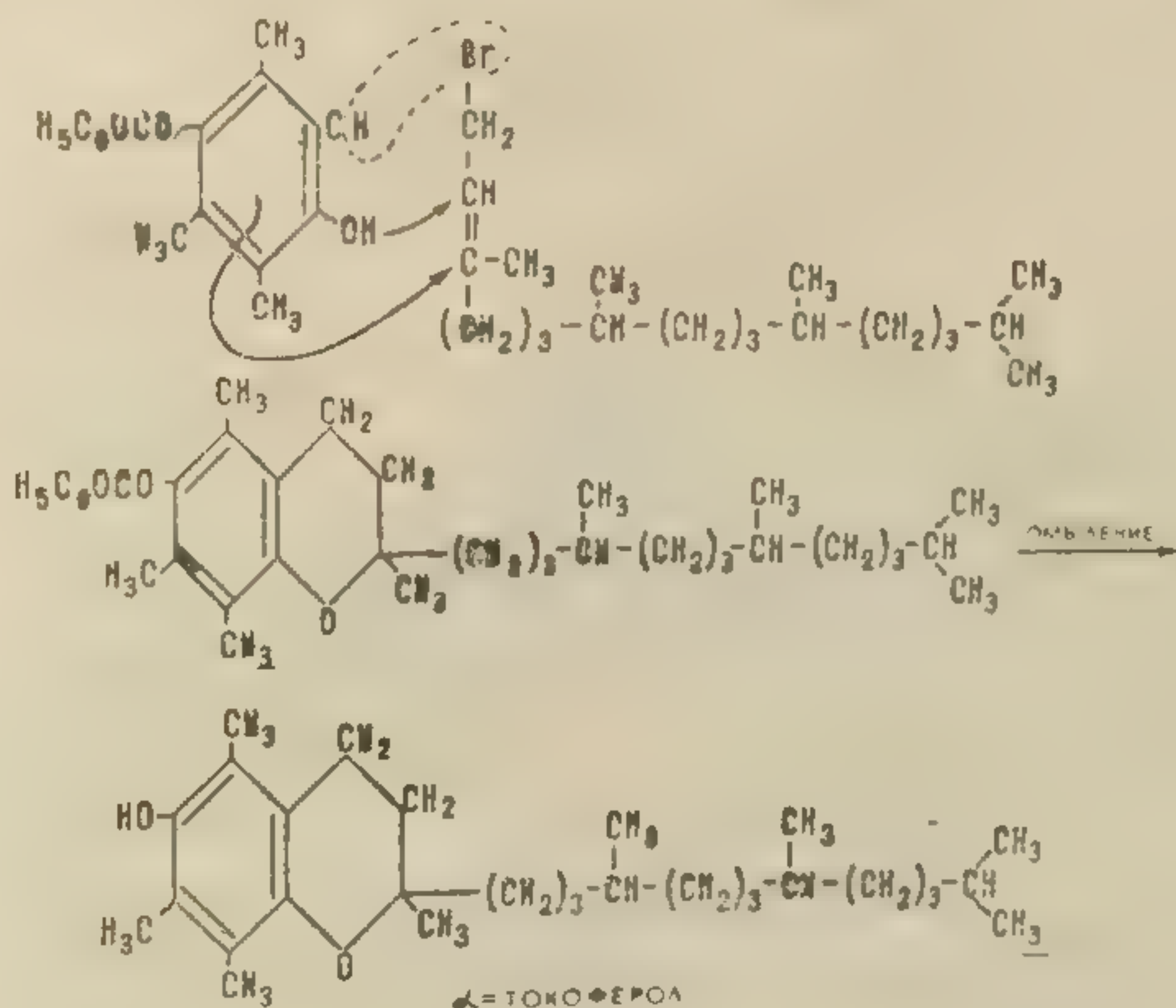
Хлорофилл выделяют из растения экстракцией спиртом. Затем, спиртовой раствор хлорофилла разрушают действием HCl, при этом образуется феофитин. Его омыляют спиртовым раствором щелочи и получают фитол. Из 25 кг сухой крапивы можно получить лишь около 5 г фитола.

В настоящее время фитол получают синтетически. Существует ряд методов его синтеза, как, например, из левулинового эфира, фарнезола и др. Но методы эти многостадийны.

Полученный тем или иным способом фитол обрабатывается концентрированной бромистоводородной кислотой или трехбромистым фосфором, в результате получается фитилбромид.



Конденсация триметилгидрохинона (бензоилированного производного) с фитилбромидом проводится в среде бензола или петролейного эфира в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  при  $80^\circ$ . При этом необходим ток азота.

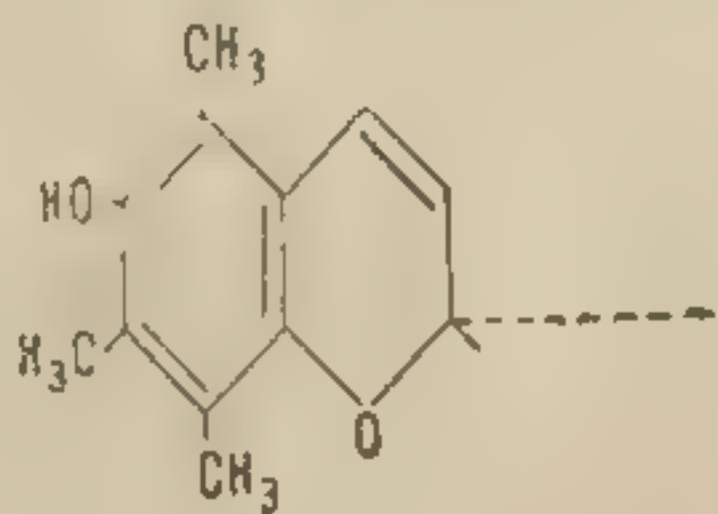


Попытка заменить сложный фитольный остаток в молекуле витамина Е более простым радикалом не увенчалась успехом. Так, было установлено, что если укоротить или уничтожить боковую цепь витамина Е, то биологическая активность его пропадает. На физиологическую активность витамина Е влияет также количество метильных групп в ароматической части молекулы.

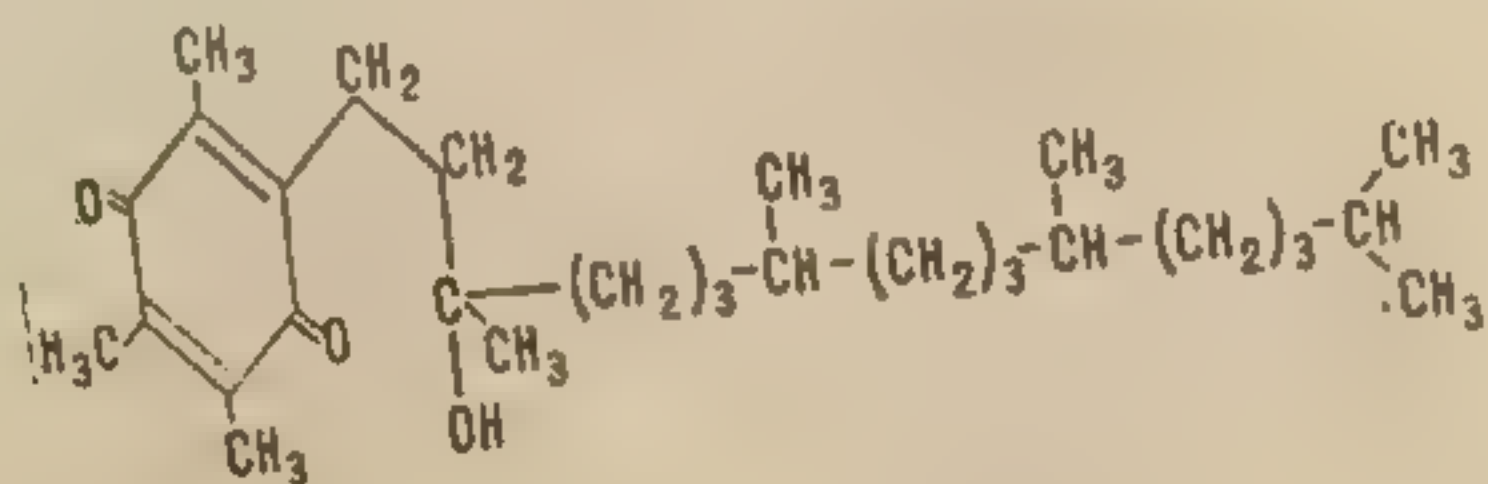


тическом ядре. Уменьшение числа метильных групп в ядре понижает активность витамина. Так,  $\alpha$ -токоферол (с тремя метильными группами) в два раза активнее  $\beta$  и  $\gamma$ -токоферолов. Если заменить метильные группы на другие радикалы, например, этильные, активность резко снижается. Наличие свободной гидроксильной группы в положении 6 обеспечивает проявление Е-витаминной активности.

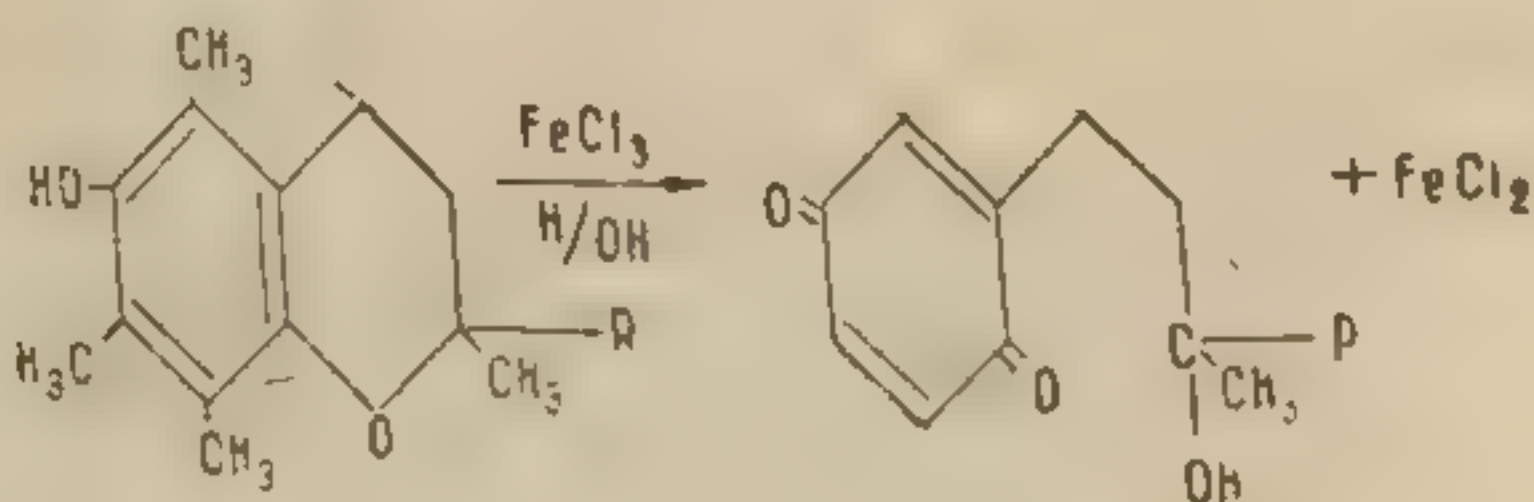
Дегидрирование ядра дигидрохромана понижает активность на 50%.



Антагонистом витамина Е является  $\alpha$ -токохинон.



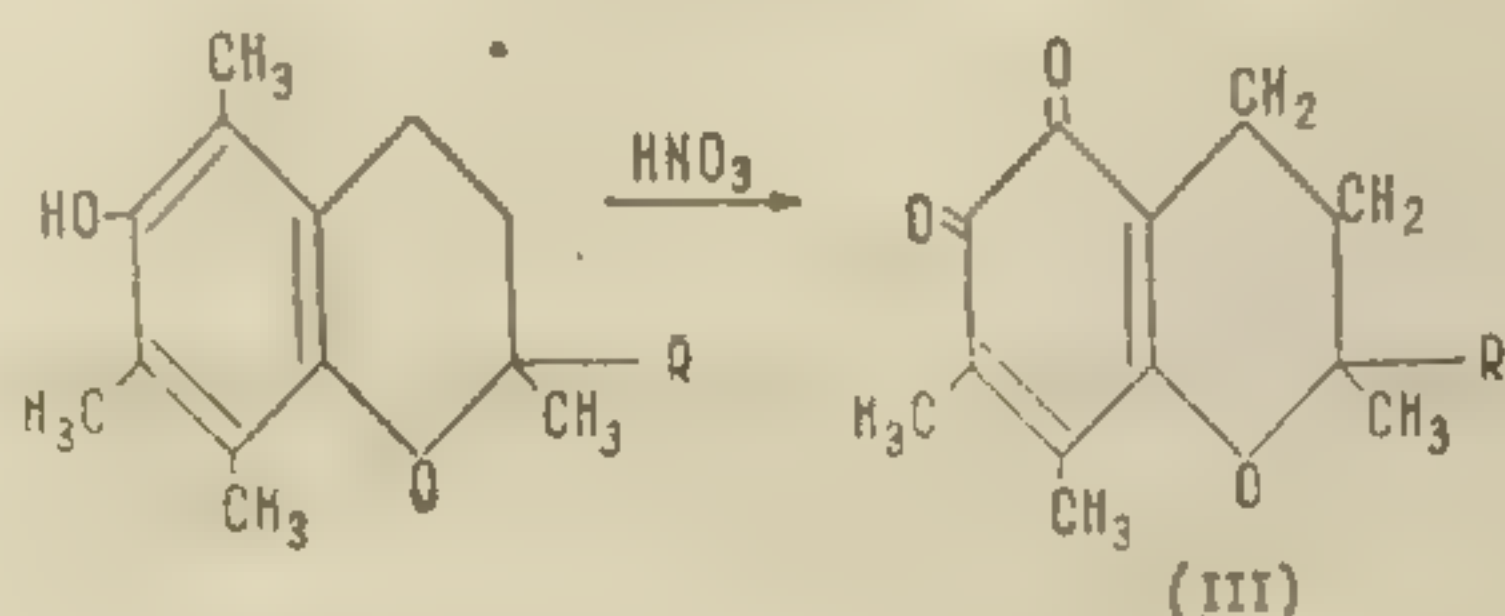
Для идентификации токоферолов используется их свойство легко окисляться. При окислении токоферолов хлорным железом происходит разрыв хроманового цикла с образованием  $\gamma$ -оксиалкил-п-хинона (II).



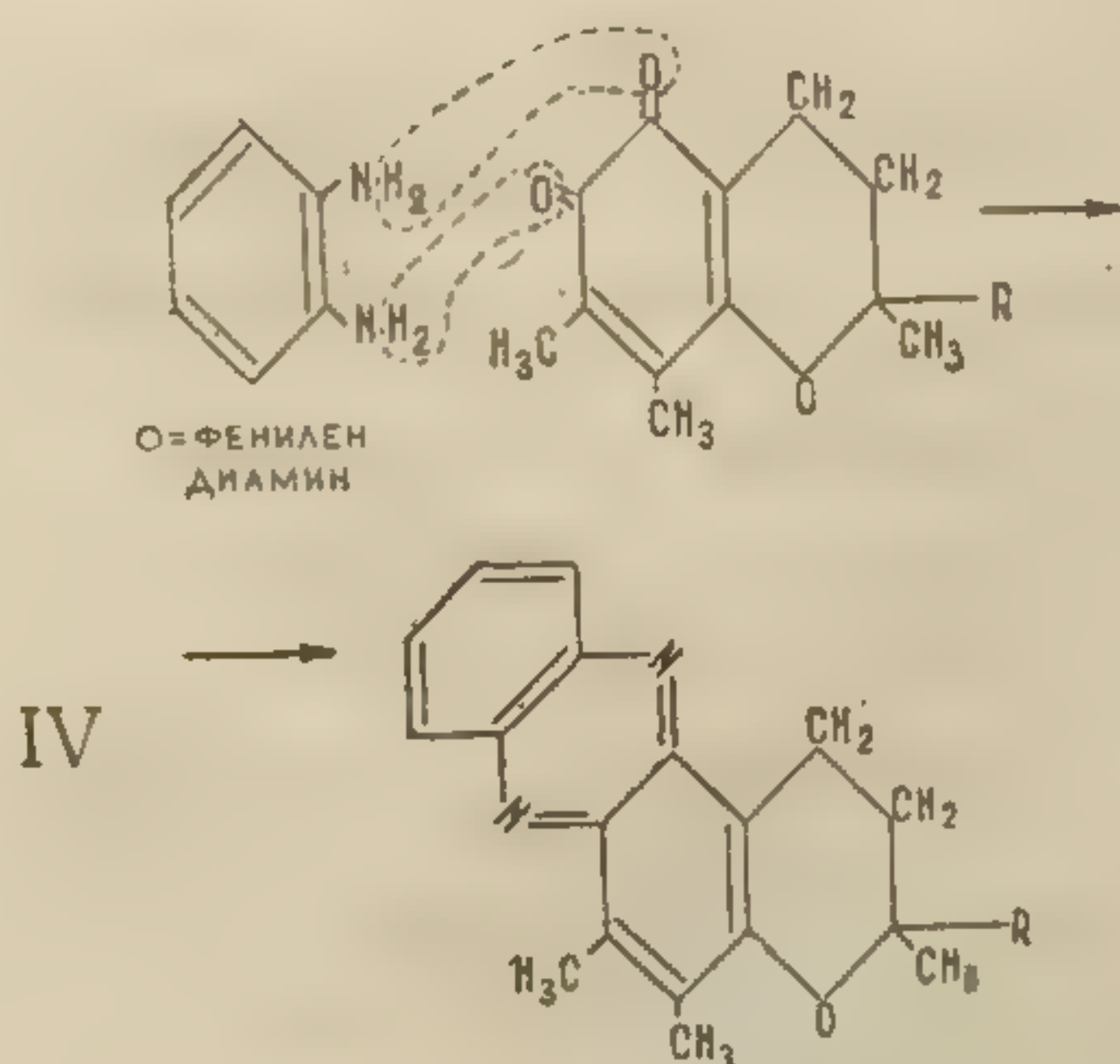
Реакцию обычно ведут в присутствии  $\alpha, \alpha_1$ -дипиридила, который с  $\text{FeCl}_2$  дает комплексное соединение, имеющее интенсивно-красный цвет. Эта реакция может быть использована и для количественного определения колориметрическим методом.



При действии азотной кислоты происходит окисление в положении 5 хроманового цикла даже в том случае, если в этом положении имеется метильная группа. При этом образуется О-токохинон (III).

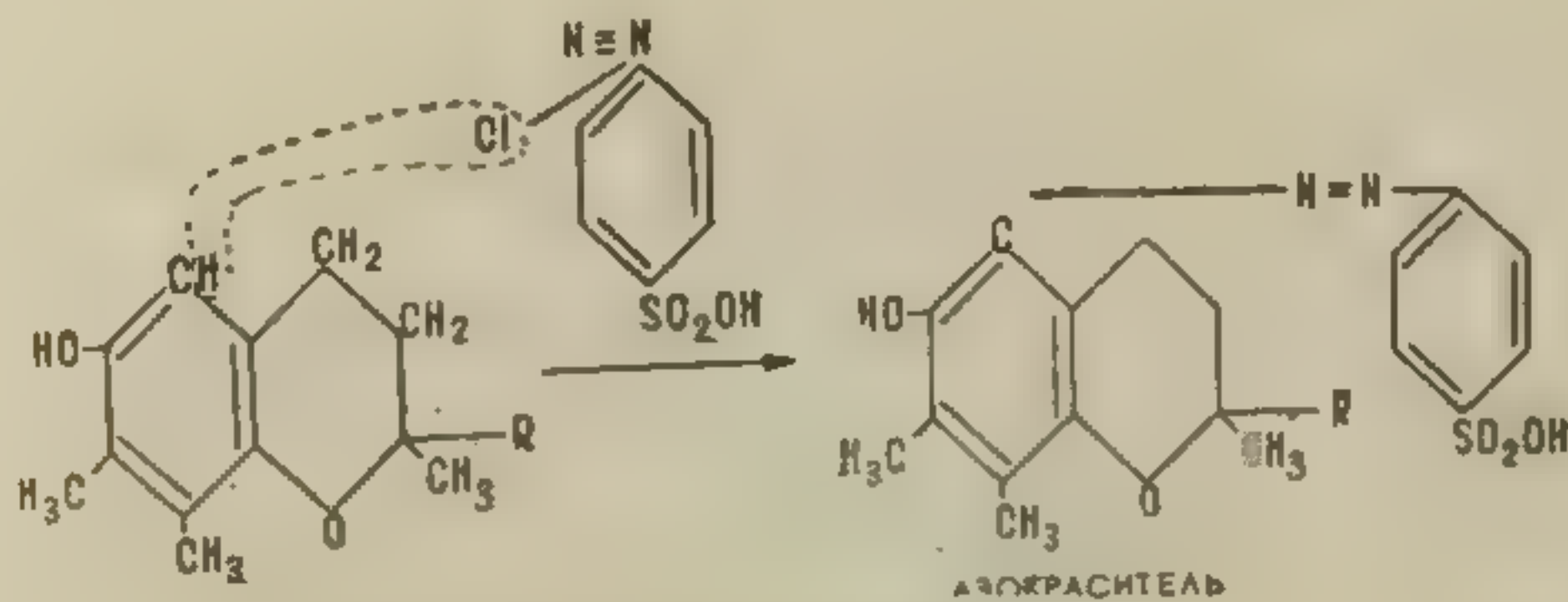


Если полученный О-токохинон конденсировать с О-фенилендиаминном, возникает азинный флуоресцирующий краситель (IV).



Эта реакция может быть положена в основу количественного определения токоферолов флуорометрическим методом.

Для γ-токоферола характерна реакция сочетания с солями диазония в 5-м положении ядра хромана с образованием азокраски.





$\alpha$ - и  $\beta$ -токоферолы, у которых положение 5 замещено метильной группой, азокрасителей не образуют.

Токоферолы отличаются высокой устойчивостью. При нагревании их до  $170^\circ$  на воздухе и до  $250^\circ$  в вакууме их биологическая активность сохраняется. В масляных растворах, при отсутствии кислорода и света, препараты витамина Е могут сохраняться несколько лет без потери их активности.

Способность токоферолов легко окисляться обуславливает их эффективность в качестве антиоксидантов. Они предохраняют каротиноиды, витамин А и другие вещества от окислительного распада и служат в качестве консерванта для них. Токоферолы имеют значение не только для нормальной функции размножения, они участвуют в окислительно-восстановительных реакциях организма.

Витамин Е применяют при нервных заболеваниях, для улучшения функции зрения и т. д.

Выпускается в виде масла (концентрата) из зародышей пшеницы (содержит до 2%  $\alpha$ -токоферола), драже или капсул.

Хранить препараты витамина Е следует в сухом, прохладном, защищенном от света месте, так как ультрафиолетовые лучи способствуют разрушению витамина Е.

#### Фенилхромановые витамины (витамины группы Р)

В результате исследования различных препаратов витамина С оказалось, что целебное действие их обусловлено не только аскорбиновой кислотой. Наблюдались случаи, когда химически чистая аскорбиновая кислота не излечивала полностью цингу, в то время как растительные экстракты, где находился витамин С, были эффективны.

Отсюда был сделан вывод, что природные препараты витамина С содержат еще какое-то вещество, присутствие которого необходимо для более полного действия аскорбиновой кислоты.

Это вещество (иногда называемое витамином  $C_2$ ) влияет на состояние капилляров (их хрупкость, проницаемость). Его называли «витамином проницаемости» или витамином Р. Отсутствие этого витамина вызывает точечные кровоизлияния. Поиски вещества, снимающего эти явления, привели к тому, что в 1936 г. из кожуры цитрусовых был выделен высокоактивный препарат — цитрин, обладающий свойствами витамина Р.

Цитрин — это смесь соединений, которые по химической природе близки к природным красителям — флаванам.

Они могут  
1. 3-оксипр  
катехины.

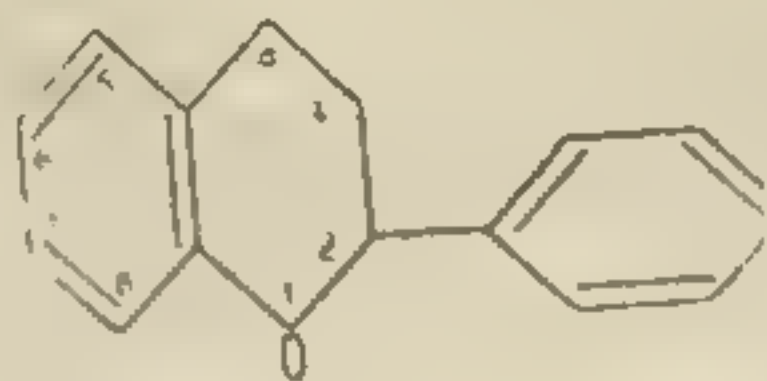
2. Произво  
или флаван  
ягод.

3. Произво  
обуславлива  
стений.

Оксизам  
ми (V).

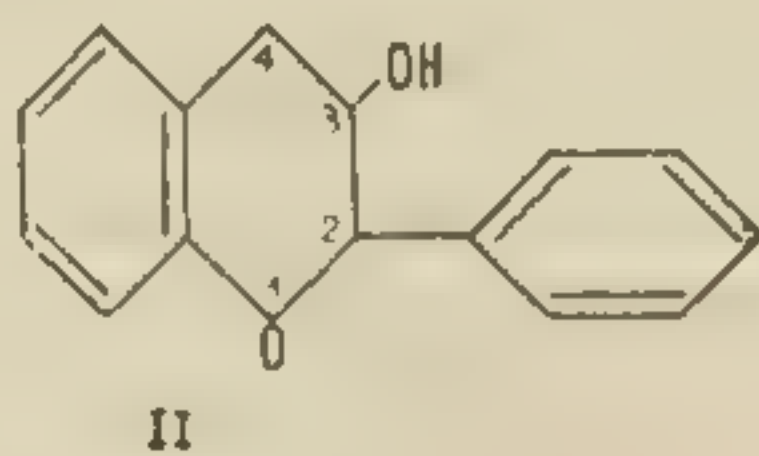


Флаваны представляют собой производные 2-фенилхромана (I).

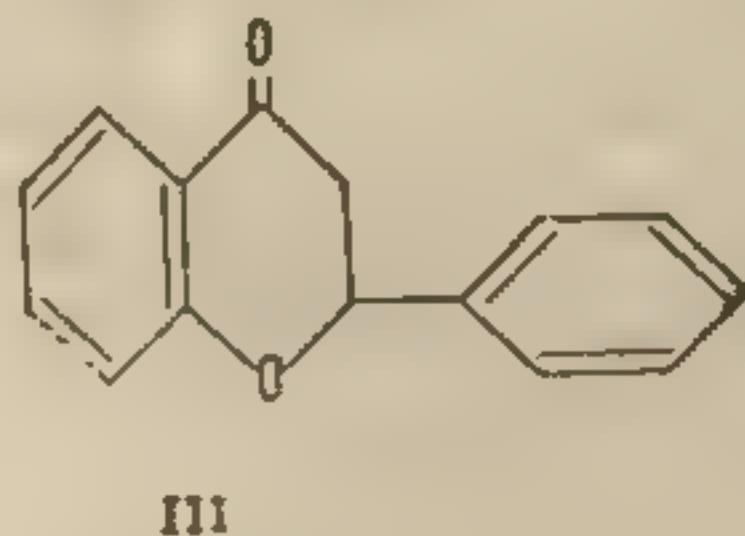


Они могут иметь целый ряд производных, например:

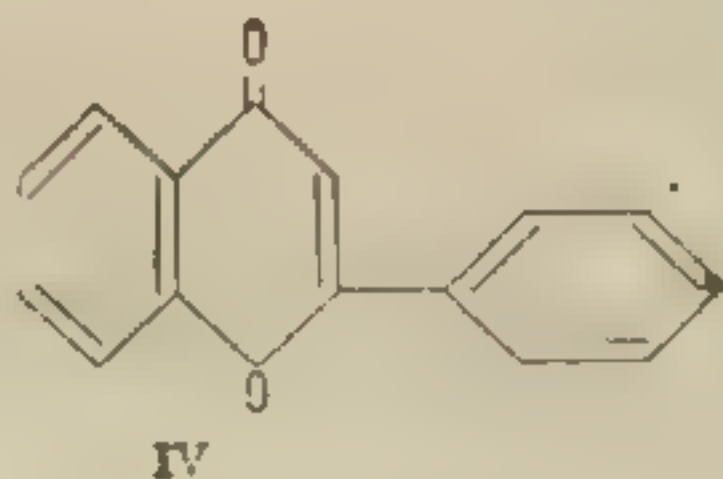
1. 3-оксипроизводные флавана (II) (2-фенил-хромана) — катехины, обладающие свойством дубильных веществ.



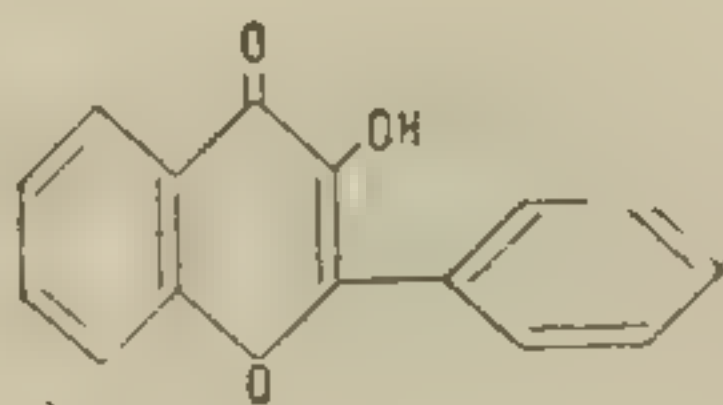
2. Производные 4-оксофлавана (4-оксо-2-фенилхромана) или флаваноны (III), обуславливающие окраску плодов и ягод.



3. Производные 2,3 дегидрофлавана — флавоны (IV), обуславливающие окраску цветов, корней и стеблей растений.



Окисащенные флавоны называются флавонолами (V).





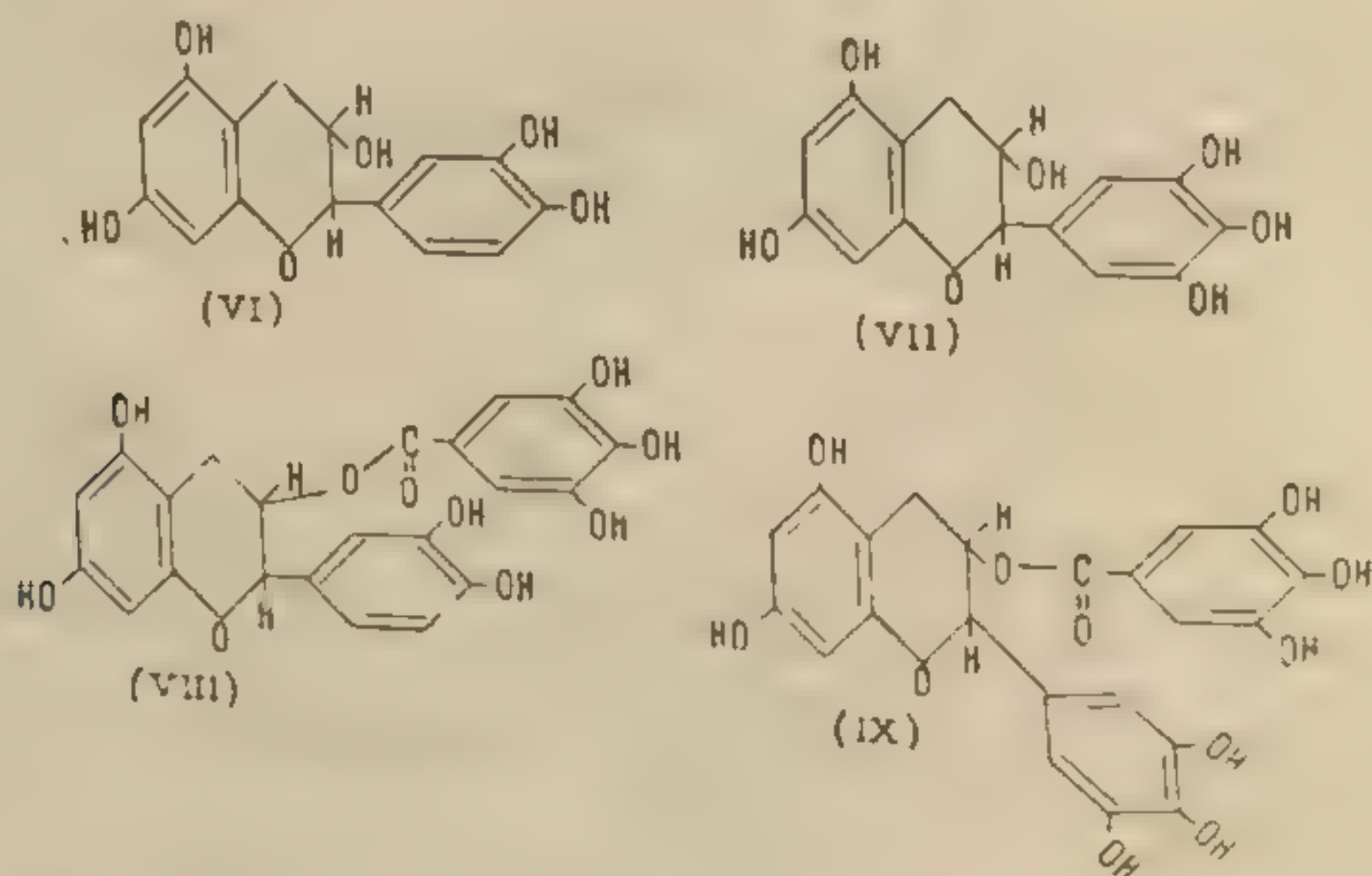
Все эти производные флавана широко распространены в природе либо в свободном виде, либо в виде гликозидов, об-  
разующихся по гидроксильной группе в положении 3,5 или 7.

Эти вещества обладают способностью снижать проницае-  
мость капиллярных сосудов и поэтому относятся к витами-  
нам группы Р. Для снижения проницаемости капилляров  
обязательным является присутствие двух гидроксильных  
групп в положении 5 и 7 ядра бензопирана и заместителей  
в положении 3'4' бензольного ядра.

Катехины, содержащиеся в листьях чая, обладают вы-  
сокой Р-витаминной активностью.

Препарат витамина Р из катехинов чайного листа впер-  
вые был получен А. Л. Курсановым и М. Н. Запрометовым.  
В настоящее время препараты витамина Р получают из огру-  
бевших листьев чая, которые не используются в чайной про-  
мышленности. Чайные листья измельчают и удаляют из них  
кофеин, хлорофилл и другие пигменты, а также смолы пу-  
тем экстракции хлороформом. Затем извлекают катехины  
спиртом; полученный спиртовой экстракт выпаривают. Оста-  
ток после сушки представляет собой смесь катехинов. Это  
аморфный порошок желто-зеленого цвета, горького вяжу-  
щего вкуса, растворимый в воде и спирте.

Было установлено, что до 90% всей массы катехинов со-  
ставляют 4 вещества: 1-эпикатехин (VI), эпикатехингал-  
лат (VII), эпигаллокатехин (VIII) и эпигаллокатехингал-  
лат (IX).



Смесь катехинов, выделенных из чайного листа, обладает  
ясно выраженным капилляроукрепляющим действием и спо-  
собствует накоплению в организме аскорбиновой кислоты.

Отсутствие витаминов группы Р повышает хрупкость ка-  
пиллярных сосудов и вызывает активизацию деятельности ши-

твоя...  
веществ.  
Ботаническое  
и т.д.  
на...  
действия. При  
1-эпикате...

Два другие пр  
эпигаллокатехи  
сосуды.  
железы и те  
низме.

Катехины, име  
зольном кольце  
диазония, образу  
сернистого зак  
ли образуется фи  
быть использован  
лов, а также дл  
симетрии.

Препараты ви  
пускаются в  
Хранить их с  
в защищенном с  
чается одновременно

Из группы с  
обладают эриод  
лин (XI). И тот  
качестве сахар  
и. Их природ  
моны, черная с



товидной железы, что проявляется в изменении обмена веществ.

Биологическое испытание катехинов показало, что 1-эпикатехин и эпикатехингаллат действуют, главным образом, на капилляры (поддерживают их тонус, крепость), в то же время на щитовидную железу они не оказывают никакого действия. Причем, основным активным веществом здесь является 1-эпикатехин.

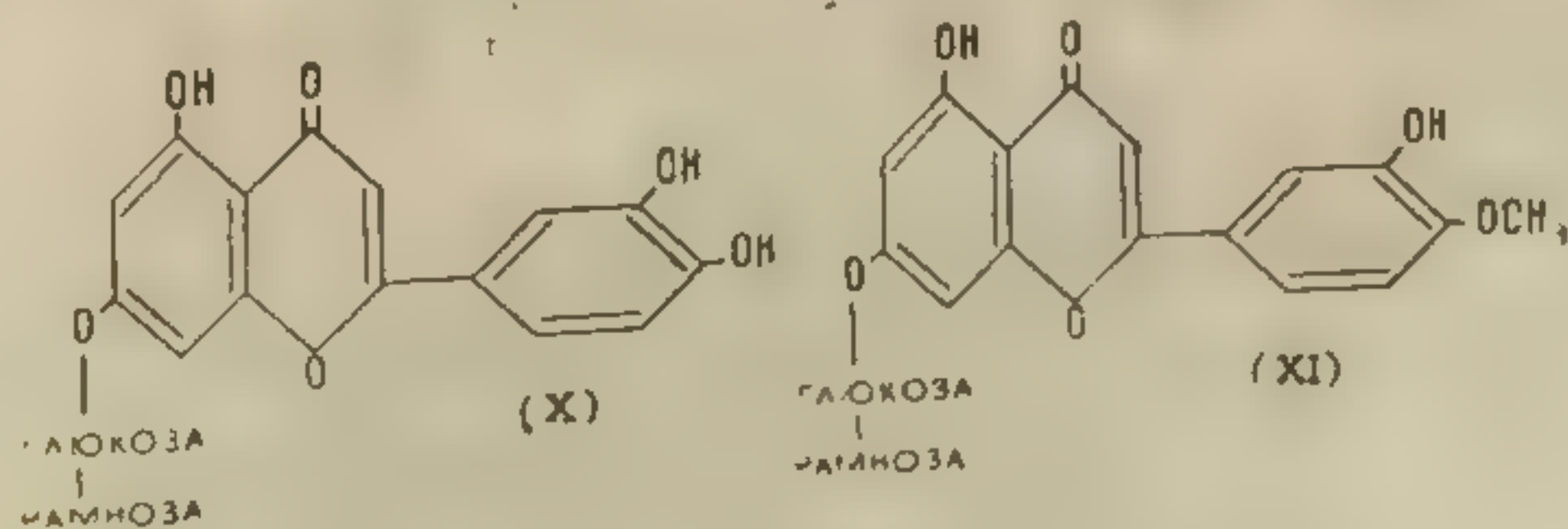
Два другие представителя катехинов — эпигаллокатехин и эпигаллокатехингаллат — не оказывают действия на кровеносные сосуды, но подавляют активное действие щитовидной железы и тем нормализуют обмен веществ в организме.

Катехины, имеющие свободные атомы водорода в бензольном кольце ядра хромана, могут сочетаться с солями диазония, образуя моно- и бис-азокрасители. При действии сернокислого закисного железа в присутствии сеньетовой соли образуется фиолетовое окрашивание. Эта реакция может быть использована для качественной идентификации катехинов, а также для количественного определения методом колориметрии.

Препараты витамина Р из катехинов чайного листа выпускаются в виде порошка и таблеток.

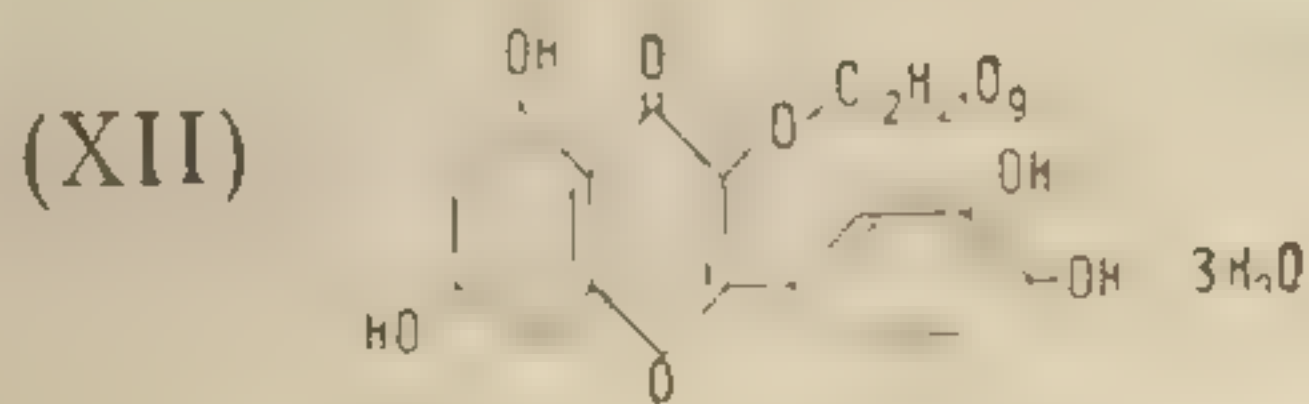
Хранить их следует в герметически закрытых склянках, в защищенном от света месте. Обычно витамин Р назначается одновременно с витамином С.

Из группы флаванонов Р-витаминной активностью обладают эриодиктин (X) и его метиловый эфир — гесперидин (XI). И тот и другой построены по типу гликозидов. В качестве сахарного компонента содержат рамнозу и глюкозу. Их природными источниками являются апельсины, лимоны, черная смородина, шиповник.



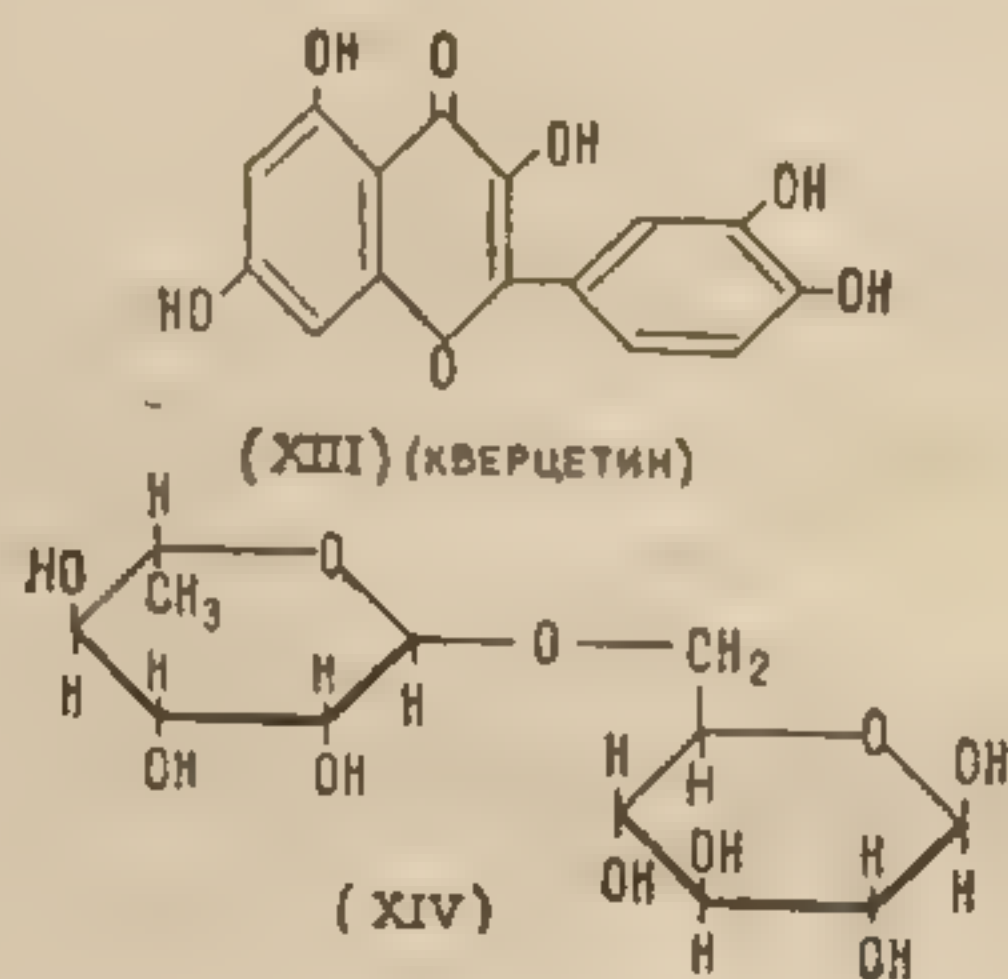


Рутин (Rutinium) (XII) по своей химической структуре относится к группе флавонов, являясь оксипроизводным флавона — флавонолом.



Впервые рутин был обнаружен в растении *Ruta graveollens* в 1842 г. Его открыл доктор фармацевтических наук проф. Валяшко (Харьков). Позднее он был выделен из зеленой гречихи. Встречается также в листьях табака, в цветочных почках софоры японской (*Sophora japonica*). Р-витаминная активность рутина была установлена лишь в 1944 г. Рутин получил признание в медицине не только для лечения заболеваний, связанных с нарушением функции капилляров, но и при лечении гангрены, вызываемой обмораживанием.

Рутин является гликозидом, который при кислотном гидролизе дает агликон-кверцетин (XIII) и дисахарид (XIV), состоящий из глюкозы и рамнозы.



Рутин — кристаллическое вещество в виде игол ярко-желтого цвета, плохо растворимое в воде и органических растворителях. Лучше растворим в спирте, пиридине, растворах щелочей.

Карбонильная группа рутина обладает свойствами кетона, образуя оксимы, фенилгидразоны, семикарбазоны и другие производные, характерные для кетонов. Она может восстанавливаться до гидроксильной группы, двойная связь может гидрироваться.

Подлинность рутина устанавливается с хлоридом окисного железа — при этом образуется зеленое окрашивание. При добавлении к спиртовому раствору рутина нескольких



капель концентрированной  $H_2SO_4$  и порошка магния образуется пурпурнокрасное окрашивание. Количественное содержание может определяться весовым путем (по кверцетину, выделенному после гидролиза соляной кислотой и кипячении) и колориметрически.

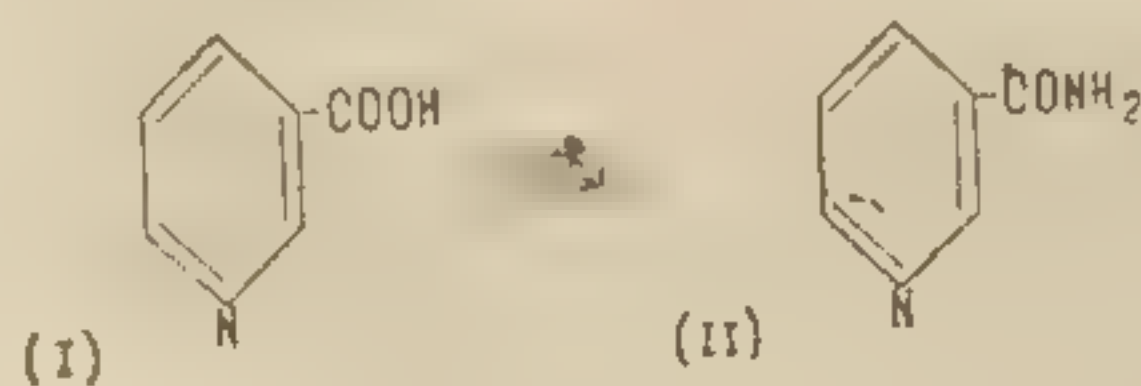
Выпускается рутин в порошках и таблетках по 0,02 г, а также таблетках, содержащих 0,025 г рутина и 0,005 г аскорбиновой кислоты. Известны растворимые препараты рутина: урутин (0,025 г рутина и 0,05 г уротропина в 1 мл воды) и рутамин (0,05 г рутина и 0,075 г основания новокаина в 1 мл воды). Оба препарата выпускаются в ампулах.

Хранить рутин следует в хорошо закрытых склянках из оранжевого стекла в защищенном от света месте.

### Пиридиновые витамины

#### а) Пиридинкарбоновые витамины (вит. РР)

Представителем группы пиридиновых витаминов является никотиновая кислота (I) и ее амид (II).



Никотиновая кислота или  $\beta$ -пиридинкарбоновая кислота и ее амид были известны очень давно, но витаминные свойства их были обнаружены лишь в 1935 г.

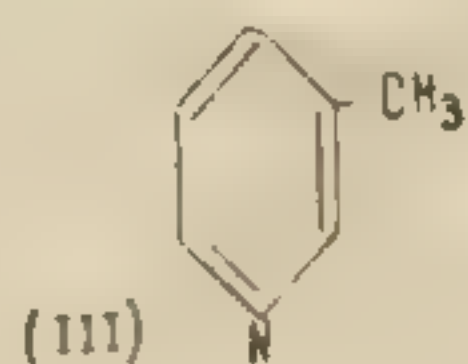
Из литературных данных известно, что в большинстве природных источников находится не сама никотиновая кислота, а ее амид.

Установлено, что никотинамид входит в виде простетической группы в ферментные системы.

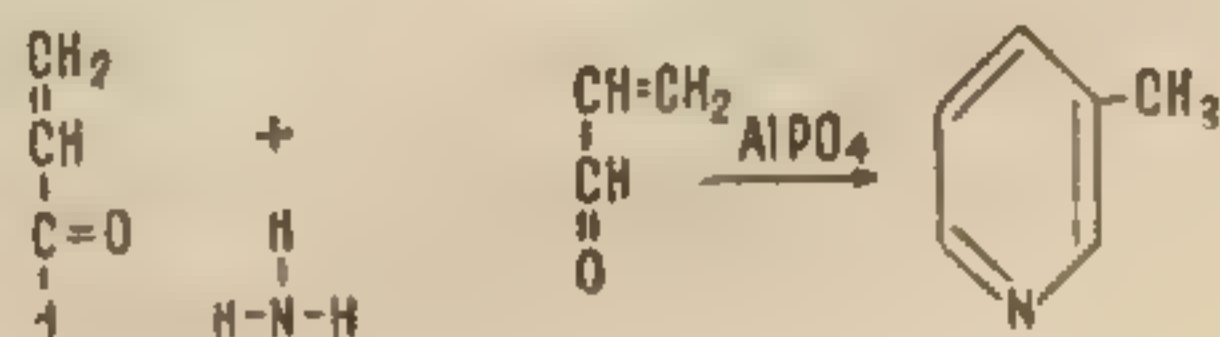
Никотиновая кислота превращается в никотинамид в процессе обмена веществ в организме, поэтому ее рассматривают как провитамин никотинамида. Никотинамид (витамин) и никотиновая кислота (провитамин) предохраняют человека и животных от пеллагры. Эта болезнь проявляется в своеобразной шершавости кожи, изъязвления языка. Кроме своеобразной шершавости кожи, изъязвления языка. Кроме антипелларгического действия никотиновая кислота повышает кислотность желудочного сока, а также принимает участие в углеводном и белковом обмене. Наиболее богаты никотиновой кислотой дрожжи, пшеничные и рисовые отруби, грибы, печень. В настоящее время никотиновая кислота и ее амид получают синтетически.



Из многочисленных методов синтеза никотиновой кислоты наибольшего внимания заслуживает метод получения ее из  $\beta$ -пиколина (III), который содержится в легких пиридиновых основаниях каменноугольной смолы.



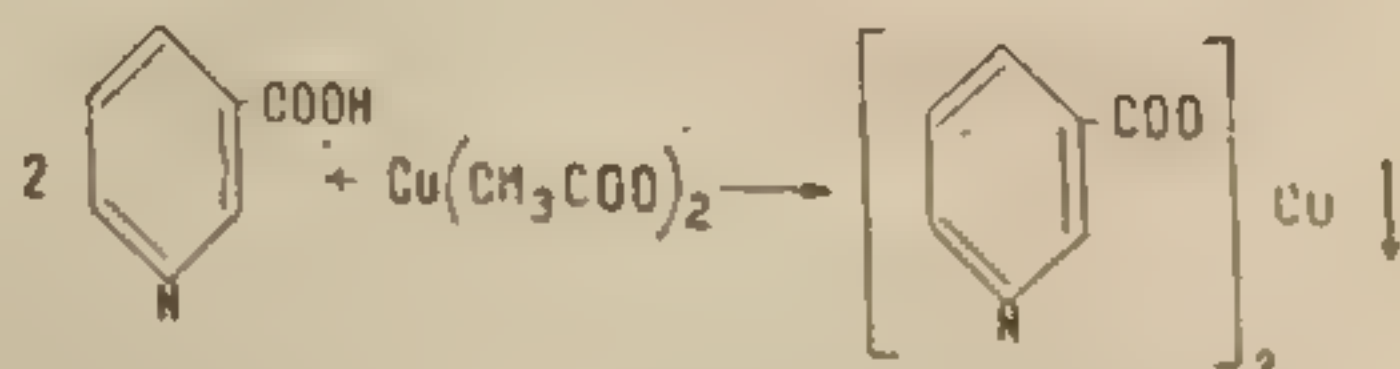
Однако получение  $\beta$ -пиколина в чистом виде из природных источников представляет большие трудности. Чистый  $\beta$ -пиколлин может быть легко получен синтетически из акролеина и аммиака.



Полученный  $\beta$ -пиколлин окисляется различными окислителями в никотиновую кислоту. Этот метод синтеза является промышленным методом.

По своим физическим свойствам никотиновая кислота представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в горячей воде, трудно растворимый в спирте, эфире. Температура плавления —  $234-238^\circ$ . Амид никотиновой кислоты — это белый гигроскопический кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и спирте (отличие от никотиновой кислоты). Температура плавления —  $128-131^\circ$ .

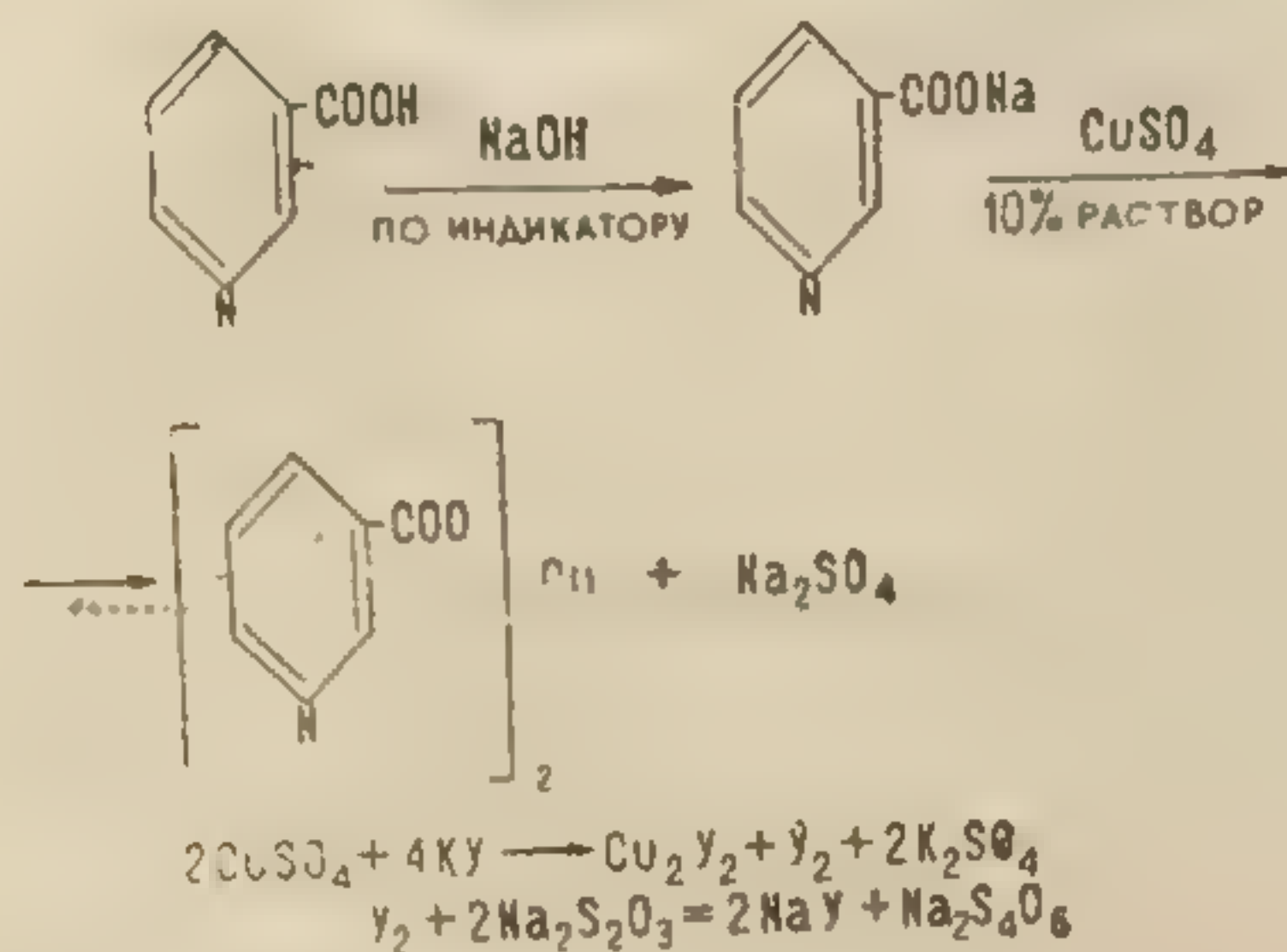
Наличие карбоксильной группы обуславливает образование эфиров со спиртами и металлических солей. Подлинность никотиновой кислоты определяется по образованию медной соли. Появляется осадок (никотата меди) синего цвета.



При добавлении безводного карбоната натрия и нагревании возникает запах пиридина.

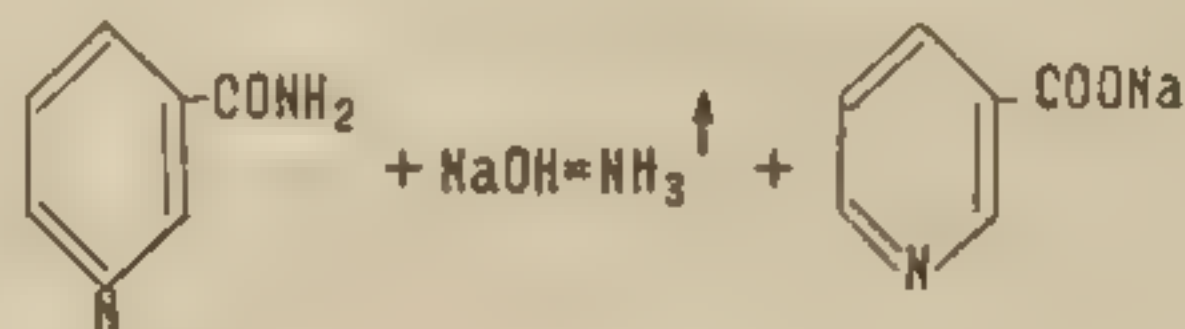


Количественное содержание никотиновой кислоты может определяться либо методом нейтрализации, либо йодометрически по никотату меди (фармакопейный метод).

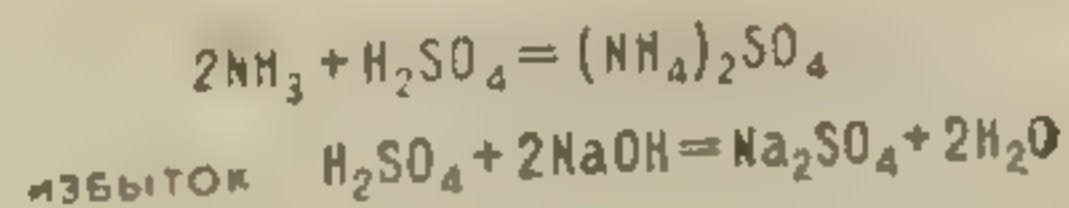


Одновременно ставится контрольный опыт с тем же количеством сернокислой меди.

Никотинамид, в отличие от никотиновой кислоты, при нагревании с раствором едкого натра выделяет аммиак.



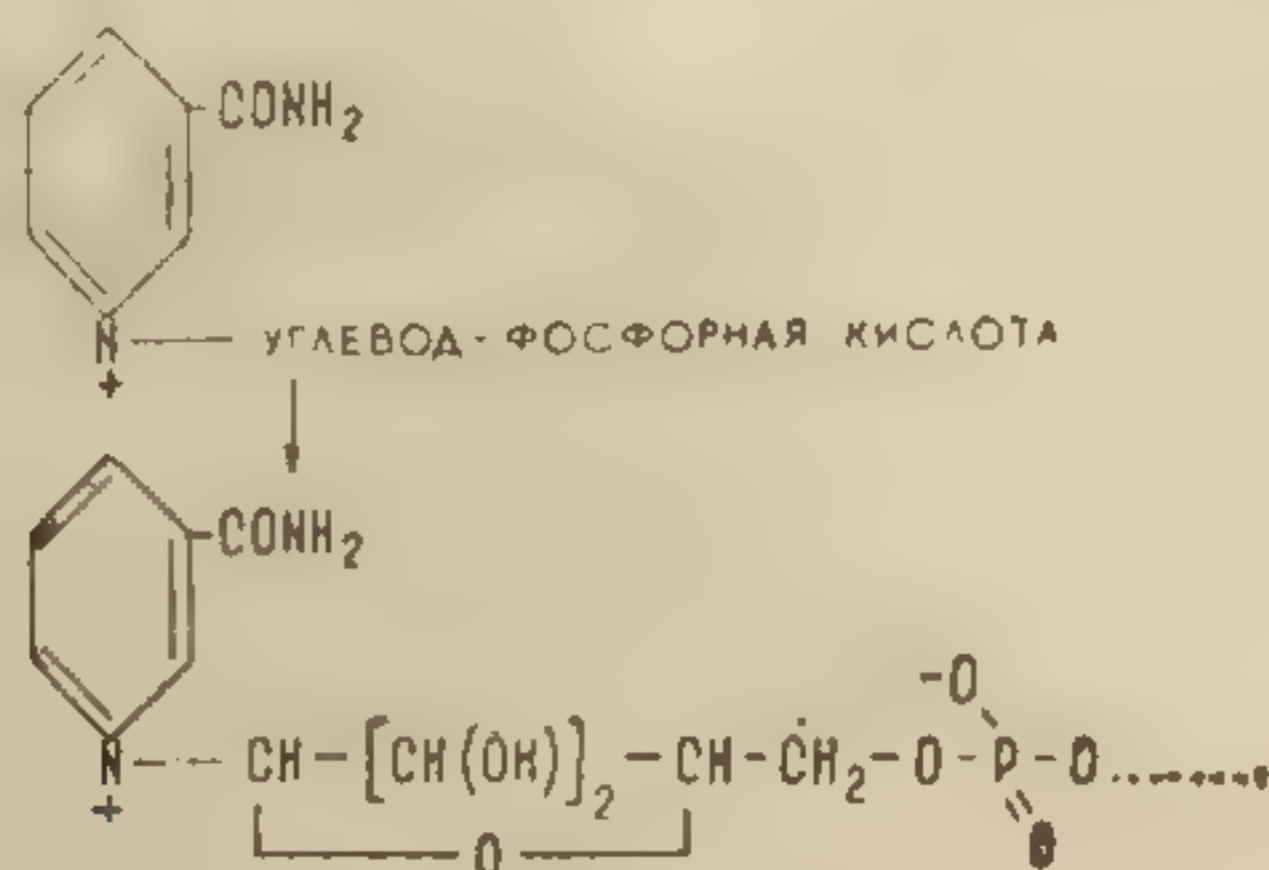
Эта реакция лежит в основе количественного определения никотинамида. Выделяющийся аммиак отгоняют в приемник, содержащий определенный объем титрованного раствора кислоты. Избыток кислоты оттитровывают щелочью.



Параллельно в тех же условиях проводят контрольный опыт.

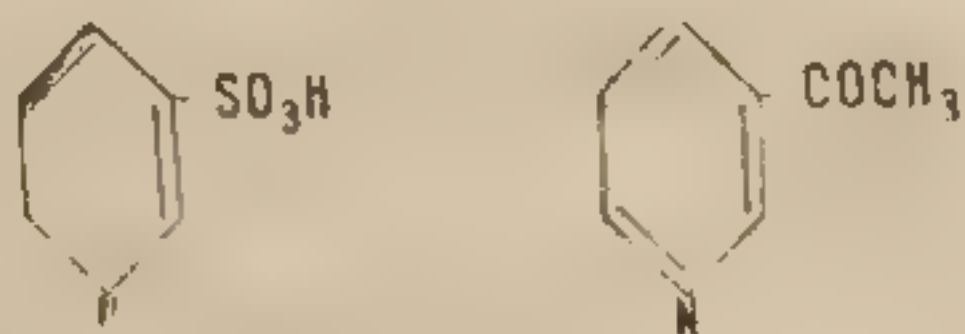


Амид никотиновой кислоты входит в состав сложной ферментативной системы, так называемой простетической группы дегидрогеназ.



Азот здесь очень подвижен. На изменении его валентности основано участие витамина РР в различных ферментативных процессах. В настоящее время чаще применяют никотинамид, так как он не дает тех побочных явлений, которые наблюдаются при приеме никотиновой кислоты (покраснение лица, головокружение, сыпь).

Если карбоксильную группу в никотиновой кислоте заменить на сульфогруппу или ацетильную группу, то получают соединения с антивитаминой активностью (антивитамины).



Никотиновую кислоту и ее амид применяют обычно внутрь по 0,1, а также подкожно и внутривенно. При подкожном введении никотиновая кислота может вызвать раздражение. Чтобы избежать этого применяют раствор натриевой соли никотиновой кислоты — *Solutio Natrii Nicotinatis* 1% in ampulis.

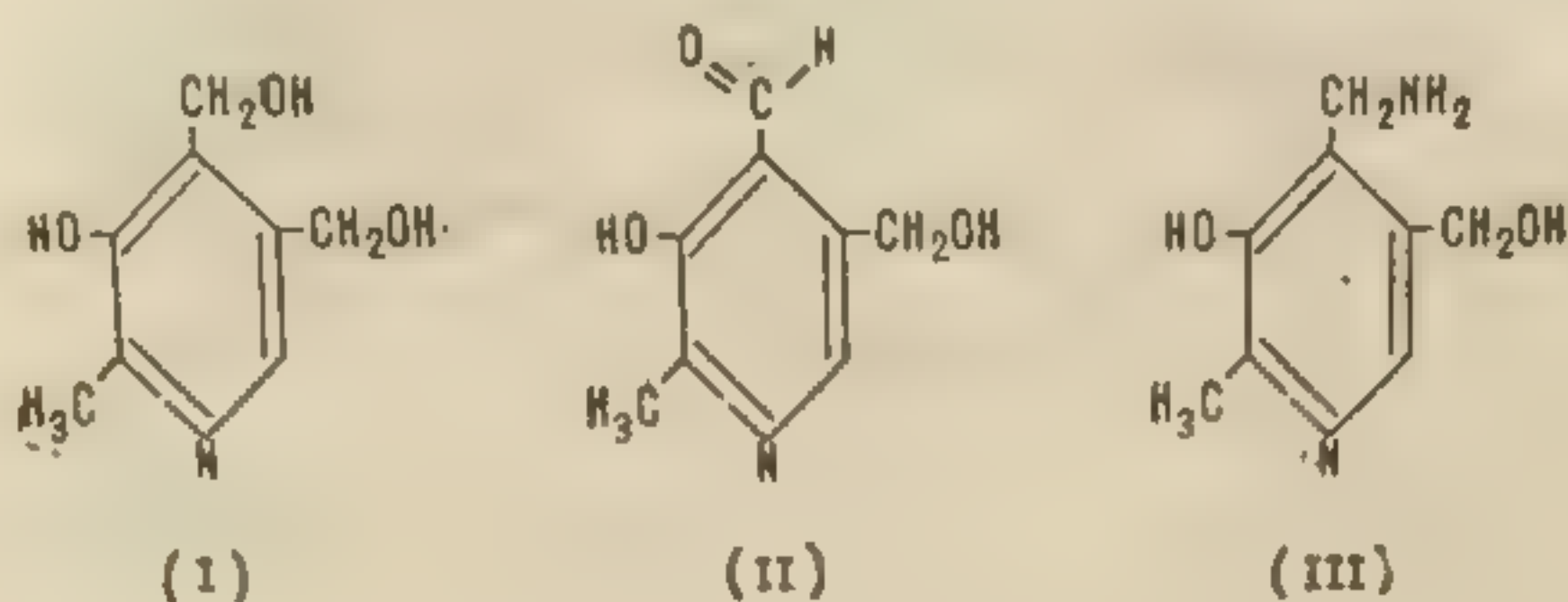
Выпускается никотиновая кислота в виде порошка и в ампулах по 1 мл 1 и 5% раствора. Выпускается также драже, содержащее по 5, 10 мг никотиновой кислоты.

Хранить препараты следует в хорошо закупоренных банках в сухом месте. Они относятся к списку Б.



## б) Оксиметилпиридиновые витамины (витамины группы В<sub>6</sub>)

В основе группы витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина) лежит пиридиновый цикл. К этой группе витаминов относятся: пиридоксол (I), пиридоксаль (II) и пиридоксамин (III).



Все три соединения по своей химической структуре очень близки и могут взаимно превращаться один в другого. Витамины группы В<sub>6</sub> распространены в животном и растительном мире. Основными природными источниками являются дрожжи, рисовые отруби, пшеница. В природных источниках витамины группы В<sub>6</sub> содержатся, главным образом, в соединении с белком и крахмалом.

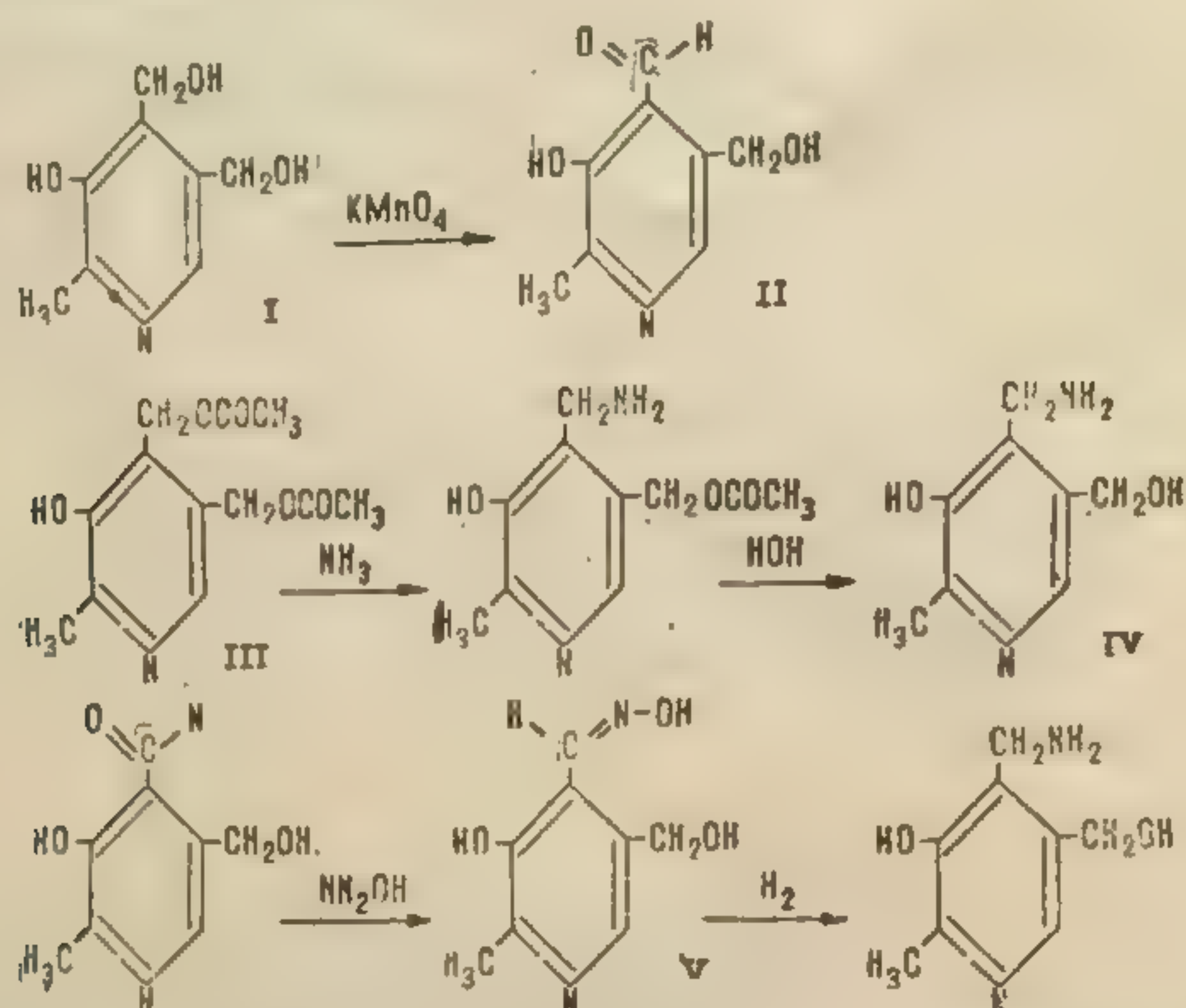
Пиридоксол следует рассматривать как провитамин, так как он проявляет свои витаминные свойства не сам, как таковой, а лишь после превращения его в организме в пиридоксаль и пиридоксамин.

Витамин В<sub>6</sub> входит в состав важнейших ферментов, катализирующих белковый обмен. Особо важную роль он играет в синтезе и расщеплении аминокислот. Установлено, что витамин В<sub>6</sub> способствует быстрому заживлению ожогов кожи, вызванных радиоактивным излучением.

Витамины группы В<sub>6</sub> являются термостабильными и устойчивыми в отношении кислот и щелочей. Но они не устойчивы по отношению к окислителям, а растворы их неустойчивы на свету. Химическая природа пиридоксина была установлена в 1939 г., а позднее был осуществлен его синтез, подтверждающий правильность предложенной для него формулы. Из производных пиридоксина особенно реакционно-способными оказались пиридоксаль и пиридоксамин. Пиридоксаль (II) получается при осторожном окислении пиридоксола (I) перманганатом калия, а пиридоксамин (IV) получается или при действии аммиака на эфир пиридоксола (III) или восстанов-



лением оксима пиридоксала (V). Схематично это можно выразить следующим образом.

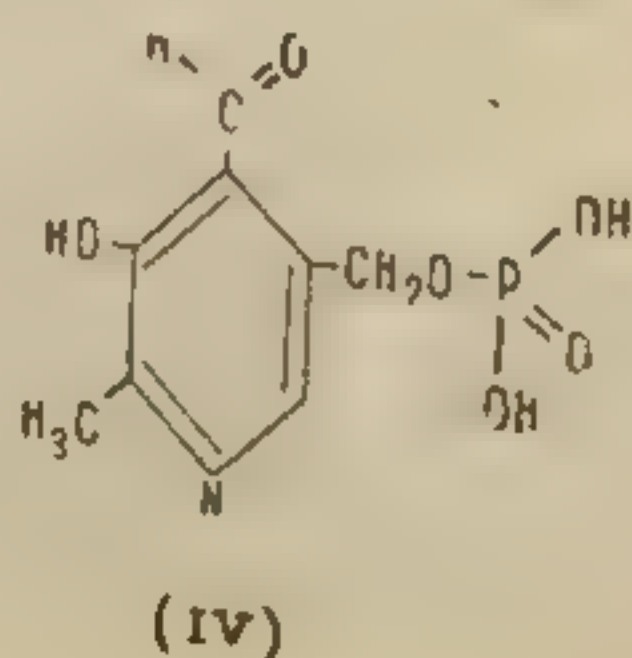


Положение оксиметильной группы в  $\beta$ - и  $\gamma$ -положениях не равноценно. Оксиметильная группа, стоящая в  $\gamma$ -положении более реакционноспособная, что подтверждается ее способностью легко превращаться в альдегидную группу, аминотетильную, в то время как оксиметильная группа в  $\beta$ -положении остается неизменной.

Пиридоксаль может вступать в реакции с различными аминокислотами и аминами, восстановление которых приводит к образованию соответствующих пиридоксиламинокислот и пиридоксиламинов, которые обладают 50%, а иногда и 100% витаминной активностью. Эта активность обусловлена превращением этих соединений снова в пиридоксаль.

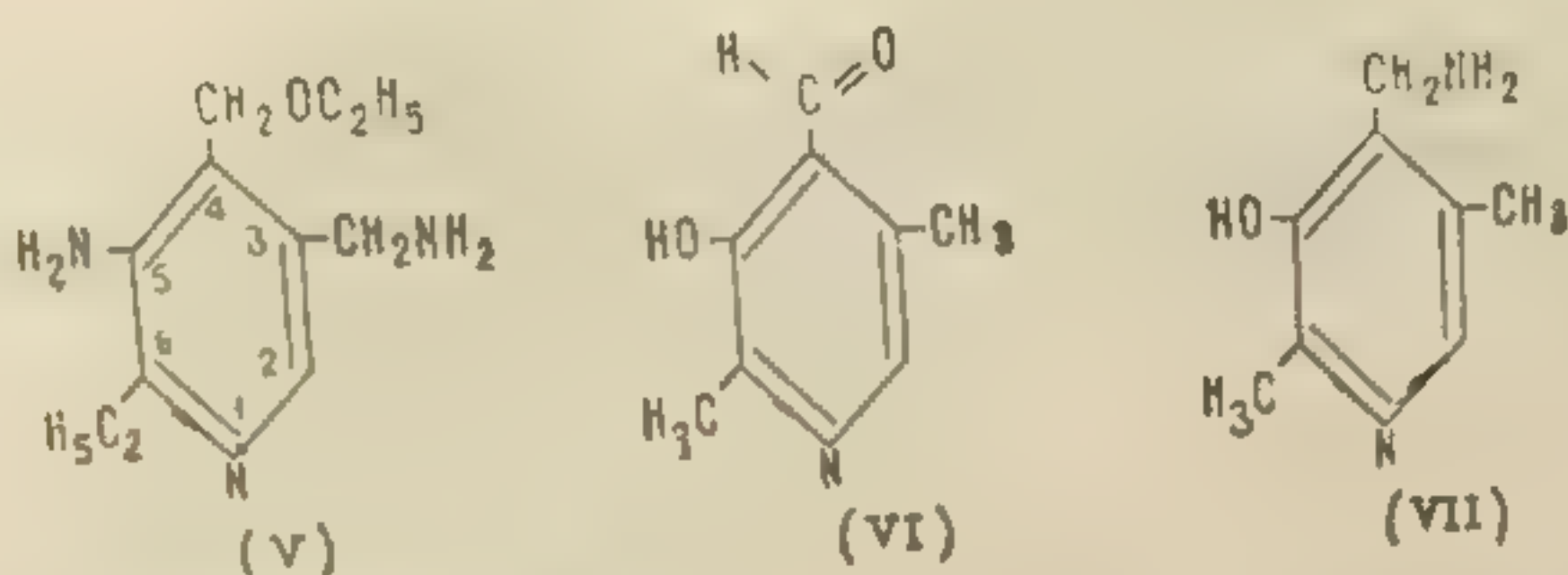
Исходя из этого, предполагают, что пиридоксаль является основным представителем в группе витаминов B<sub>6</sub>. Природным витамином является не пиридоксол, а пиридоксаль.

Это подтверждается тем, что пиридоксаль был выделен из различных природных продуктов, где он в виде фосфорнокислого эфира (IV) входит в состав ферментов, влияющих на важнейшие процессы белкового обмена.





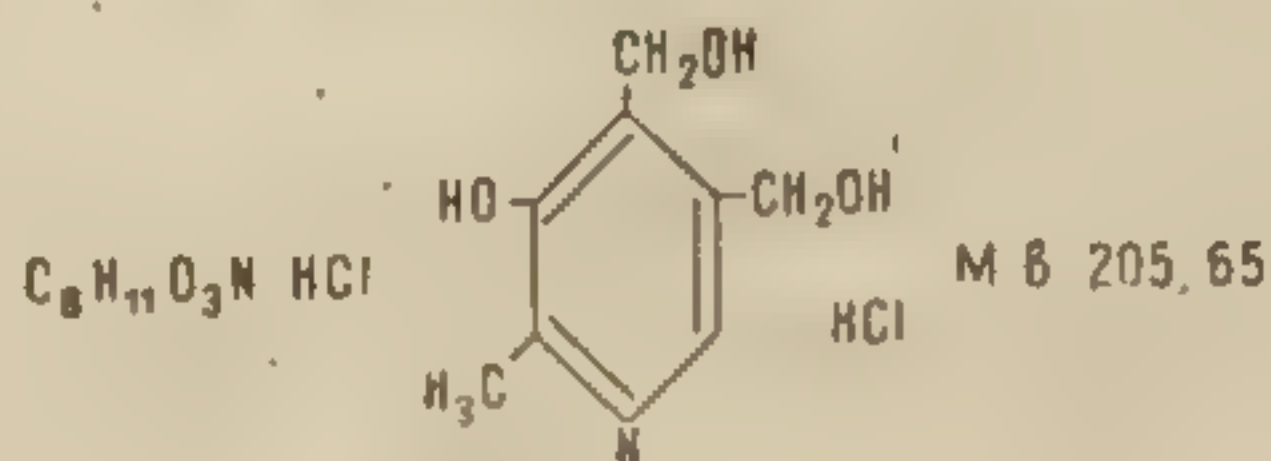
В настоящее время известны аналоги пиридоксола, являющиеся его антагонистами. Наиболее сильными из антивитаминов пиридоксола являются: 6-этил-5-амино-4-этоксиметил-3-аминометилпиридин (V), 3-дезоксипиридоксаль (VI) и 3-дезоксипиридоксамин (VII).



Молекула витамина В<sub>6</sub> специфична. Достаточно оксиметильную группу в 3-м положении заменить на метильную, как витаминная активность пропадает. Замена метильной группы в 6-м положении на этильную приводит к резкому снижению активности. Перенесение гидроксильной группы из 5-го положения в другое приводит к полной потере витаминной активности.

Фармакопейным препаратом витамина В<sub>6</sub> является пиридоксина гидрохлорид (*Pyridoxini hydrochloridum*).

[Гидрохлорид 3,4-ди (оксиметил) -5-окси-6-метилпиридина]



По физическим свойствам это белый мелкокристаллический порошок горьковато-кислого вкуса. Легко растворяется в воде, трудно в спирте и нерастворим в эфире. Водные 1% растворы имеют рН 3,0—3,2.

Химические свойства витамина обусловлены, с одной стороны, свойствами пиридинового цикла и, с другой — характером заместителей в пиридиновом ядре.

Пиридиновый цикл с оксиметильными группами устанавливается реакцией с 2,6-дихлорхинонхлоримидом в присутствии аммиачного буфера и бутилового спирта. Последний после встряхивания смеси окрашивается в голубой цвет.

Фенольный гидроксил при добавлении хлорида окисного железа обуславливает красное окрашивание. Окраска исчезает при добавлении нескольких капель разведенной серной кислоты.



В качестве примесей может быть метиловый эфир пиридоксина, в этом случае реакция с 2,6 дихлорхинонхлоримидом должна быть отрицательной.

Количественное содержание препарата определяется по соляной кислоте методом нейтрализации, либо меркуриметрическим методом.

Витамин В<sub>6</sub> назначают пер ос или внутримышечно по 0,05—0,1 г в день. Выпускается в виде порошка и в ампулах по 1 мл 1, 2,5 и 5% растворов. Хранить следует в сухом, защищенном от света месте. Относится к списку Б.

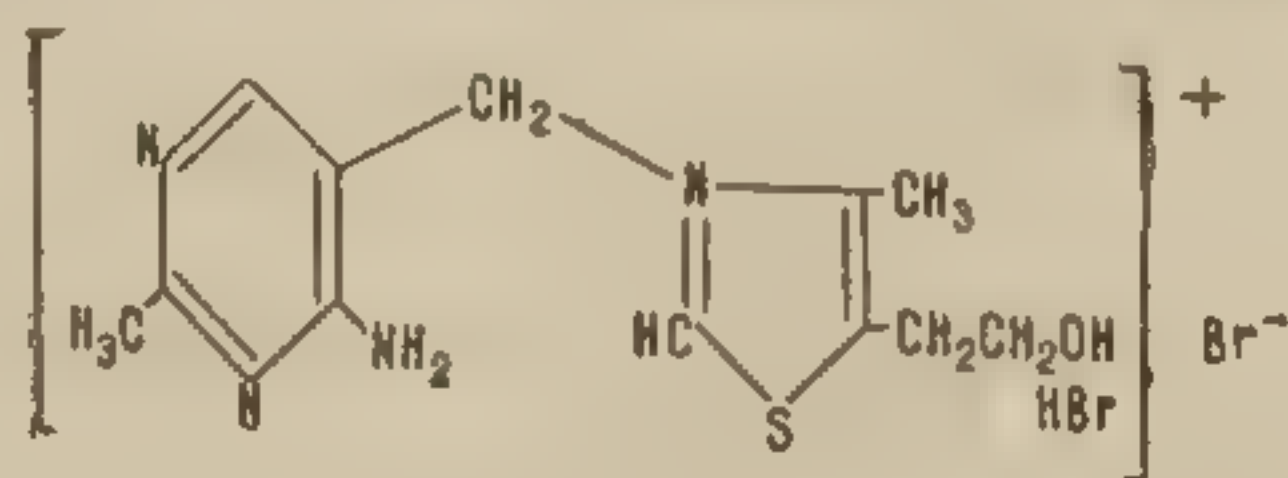
### Пиримидино-тиазоловые витамины

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) является первым витамином, открытие которого положило начало науке о витаминах. Впервые он был выделен из рисовых отрубей в 1912 г.

Наиболее богатыми источниками тиамина являются зерновые культуры и дрожжи (пивные дрожжи, пшеница). Он содержится также в желтках куриного яйца. Тиамин может быть синтезирован некоторыми микроорганизмами, например, бактериями, населяющими желудок жвачных животных. Выделение этого витамина из природных продуктов представляет собой довольно сложный процесс. Водные экстракты его адсорбируются на фуллеровой земле. Витамин оседает на адсорбенте, а затем снимается с него при помощи гидроокиси бария. После этого производят очистку.

В настоящее время тиамин из естественных источников не получают, так как выход чистого продукта бывает очень мал (из 1 тонны дрожжей можно получить лишь 0,25 г витамина).

Осуществлению синтеза тиамина предшествовала большая исследовательская работа по изучению его химической природы. Исследования продуктов распада природного тиамина показали, что формула его состоит из двух гетероциклов — пиримидинового (А) и тиазолового (В). Они соединены между собой метиленовой группой:



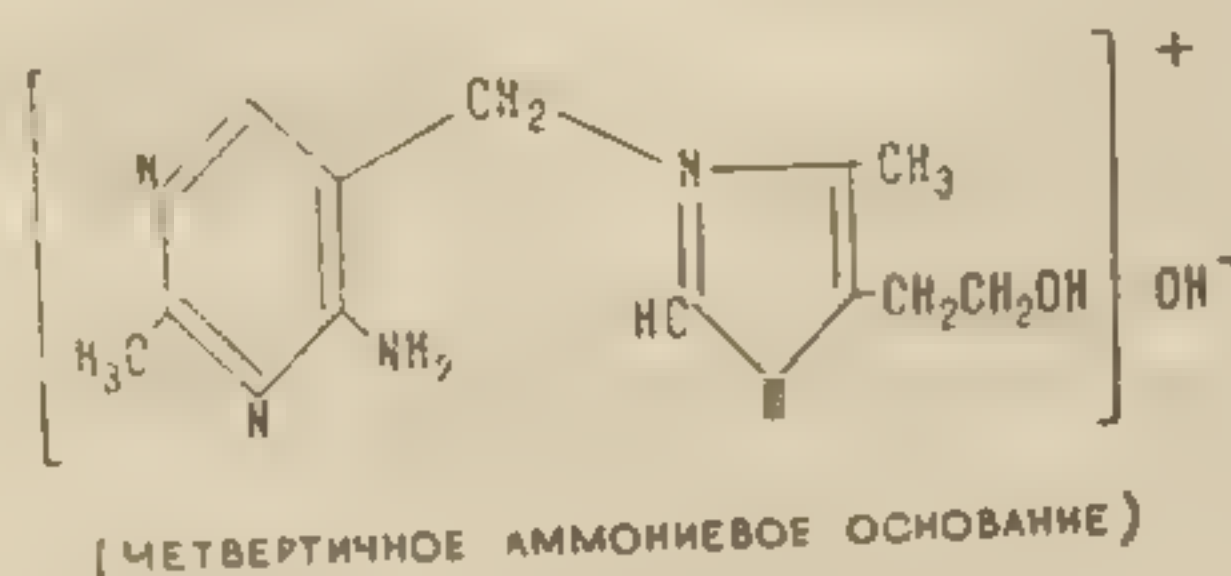
Пиримидиновое ядро содержит в 4-м положении NH<sub>2</sub>-группу, которая придает соединению основные свойства и.



следовательно, способность образовывать с кислотами соли (в данном случае гидробромид).

Тиазоловый цикл содержит в 4-м положении метильную группу, а в 5-м положении — оксиэтильную группу, способную давать эфиры с кислотами. Азот в 3-м положении тиазолового ядра обуславливает образование четвертичных аммониевых солей (в данном случае бромид четвертичной аммониевой соли, соответственно может быть и хлорид). Таким образом, формула его может быть названа, как бромистоводородная соль тиамин-бромид или рационально — гидробромид N-[(2-метил-4-аминопиримидил-5)-метил]-4-метил-5-оксиэтилтиазолий бромид.

Раньше считали, что хлорид тиамин является нативным веществом. Теперь же установлено, что в природе он встречается в виде основания, в связи с чем носит название тиамин.



Исходя из структуры молекулы витамина B<sub>1</sub> установлено, что синтез его может быть осуществлен тремя возможными путями:

1. Конденсацией уже готовых исходных продуктов — пиримидинового цикла с тиазоловым, в которых имеются все необходимые заместители (полусинтез).

2. Один из циклов берется в готовом виде, другой синтезируется, после чего осуществляется их конденсация.

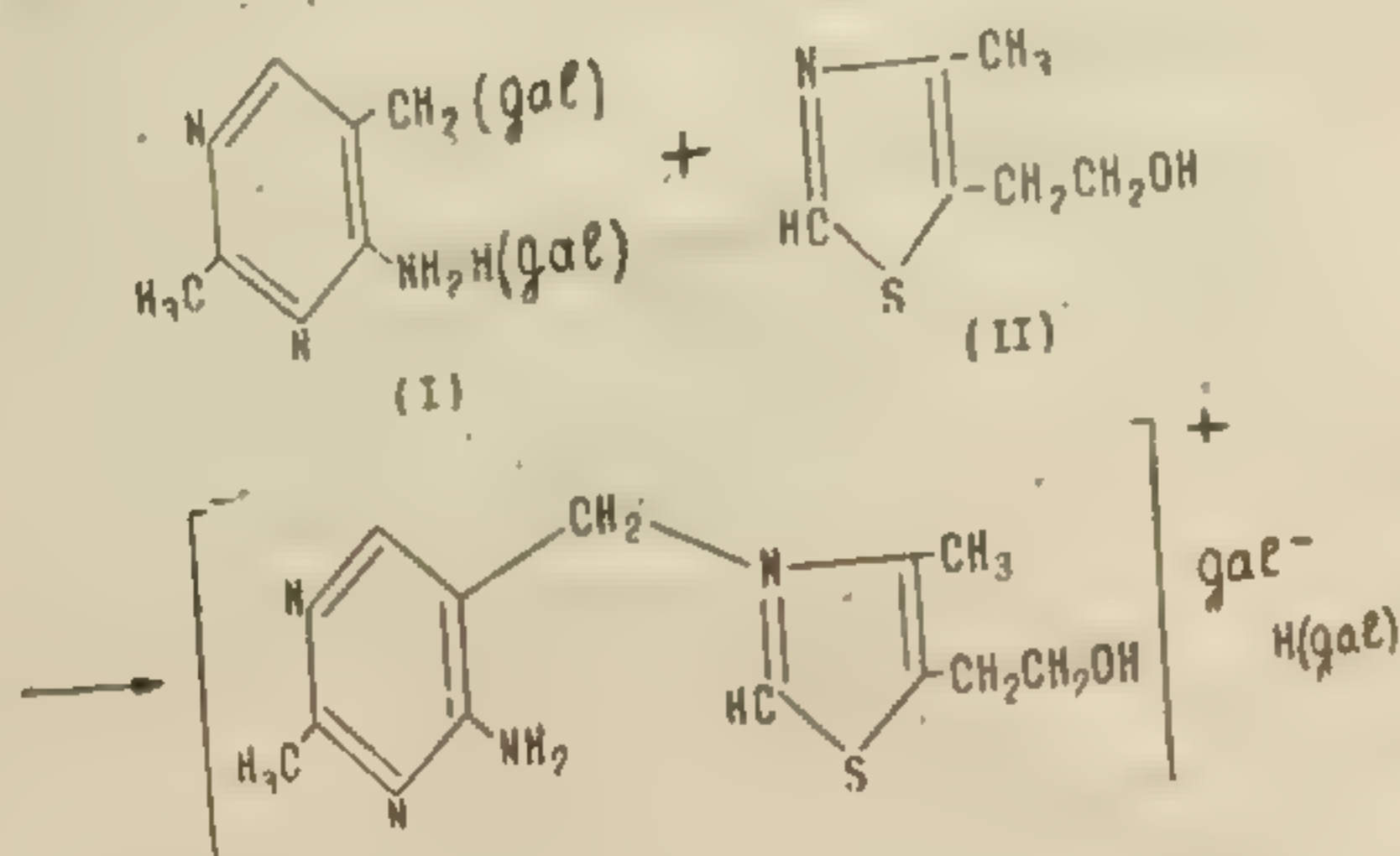
3. Путем синтеза обоих циклов с последующей их конденсацией (полный синтез).

Последние два способа имеют тот недостаток, что при переходе от одной стадии синтеза к другой неминуемо бывают потери.

Наибольший интерес представляет первый путь синтеза, дающий возможность избежать этих потерь. Поэтому он получил применение в промышленном синтезе витамина. Конденсация пиримидиновой части молекулы витамина B<sub>1</sub> с тиазоловой сводится к взаимодействию соответствующего галлоидпроизводного пиримидинового цикла и соединений с



третичным азотом, т. е. взаимодействию 2-метил-4-амино-5-галюидметилпиримидина (I) с 4-метил-5-оксиэтилтиазолом.



Конденсацию пиримидинового и тиазолового цикла проводят либо сплавлением их при температуре 100—120° или нагреванием в органических растворителях (бутиловый спирт, ацетонитрил и др.).

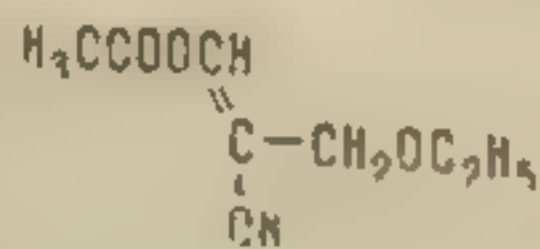
Выход соли витамина B<sub>1</sub> по этому способу достигает 50—60% от теоретического.

Для синтеза пиримидинового и тиазолового циклов существует много методов, но наиболее целесообразными являются описываемые ниже.

Синтез пиримидинового цикла (2-метил-4-амино-5-галюидометилпиримидина). Чтобы получить замещенный пиримидиновый цикл берут обычно алифатическое соединение, имеющее 2 азота. Таким соединением может быть ацетамидин (III) или ацетиминоэфир (IV).



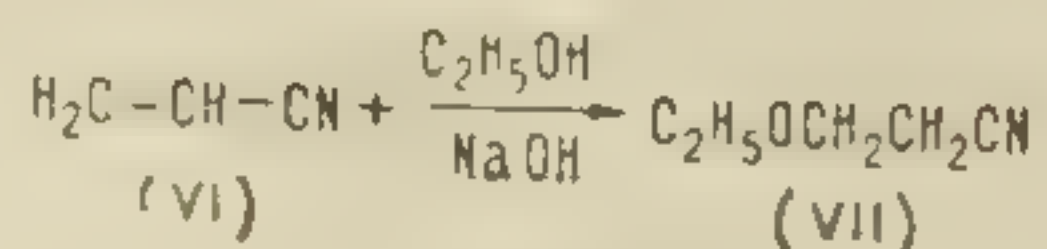
Советские химики Г. В. Челинцев и З. В. Беневоленская предложили в качестве второго компонента для конденсации с ацетамидином брать уксусный эфир α-оксиметилен-β-этоксипропионитрила (V).



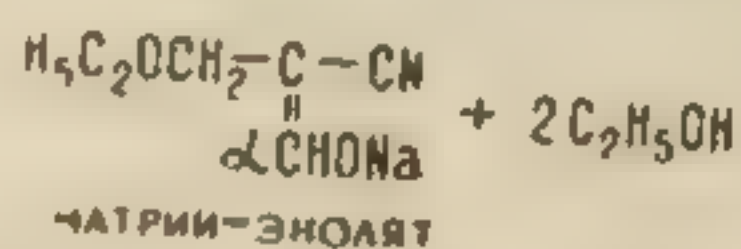
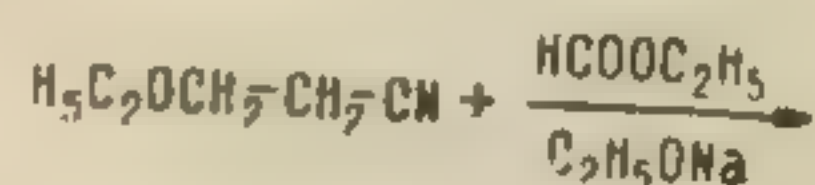
Для получения этого соединения в качестве исходного продукта брался акриллонитрил (VI), который взаимодей-



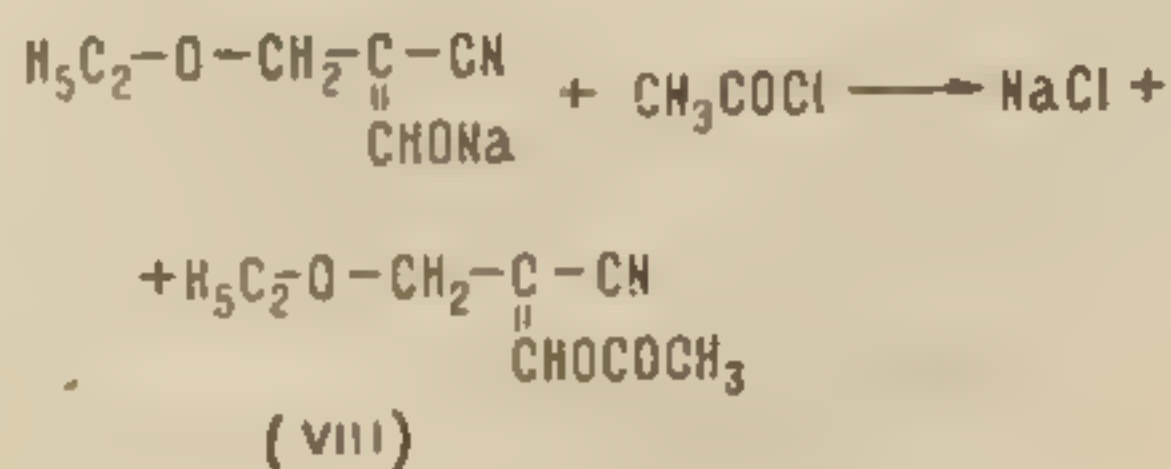
ствуя со спиртом в присутствии щелочи давал β-этоксипропионитрил (VII).



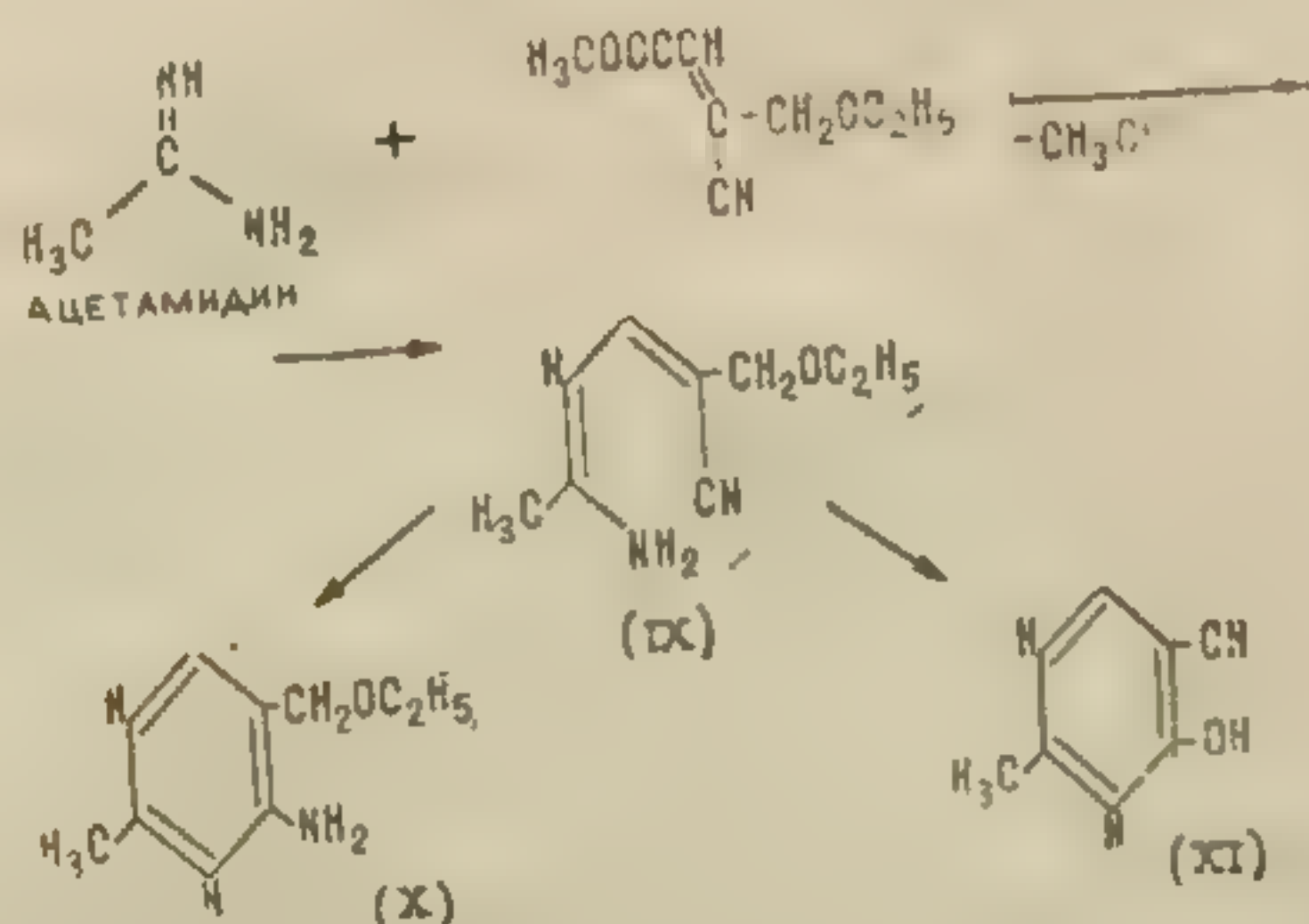
Далее, соединение (VII) подвергалось действию этилового эфира муравьиной кислоты в присутствии этилата натрия в среде бензола, при этом получалась натриевая соль α-оксиметилен-β-этоксипропионитрила (натрий энолят).



Полученное соединение после удаления спирта переводят в ацетильное производное действием хлористого ацетила.



α-ацетоксиметилен-β-этоксипропионитрил (VIII) конденсируют с ацетамидином (III) в спирто-бензольной среде.



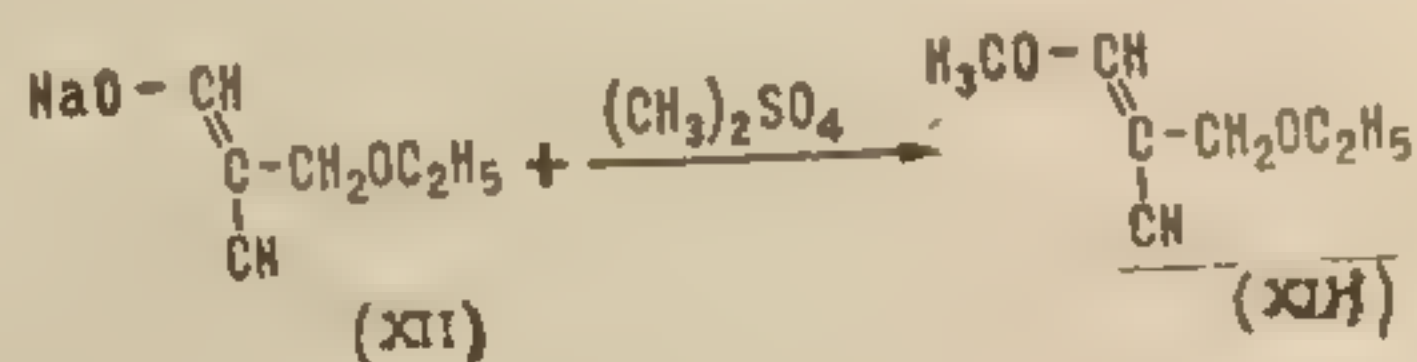
1-ацетамидинометилен-2-этоксипропионитрил (IX) под влиянием щелочей или кислот замыкается.



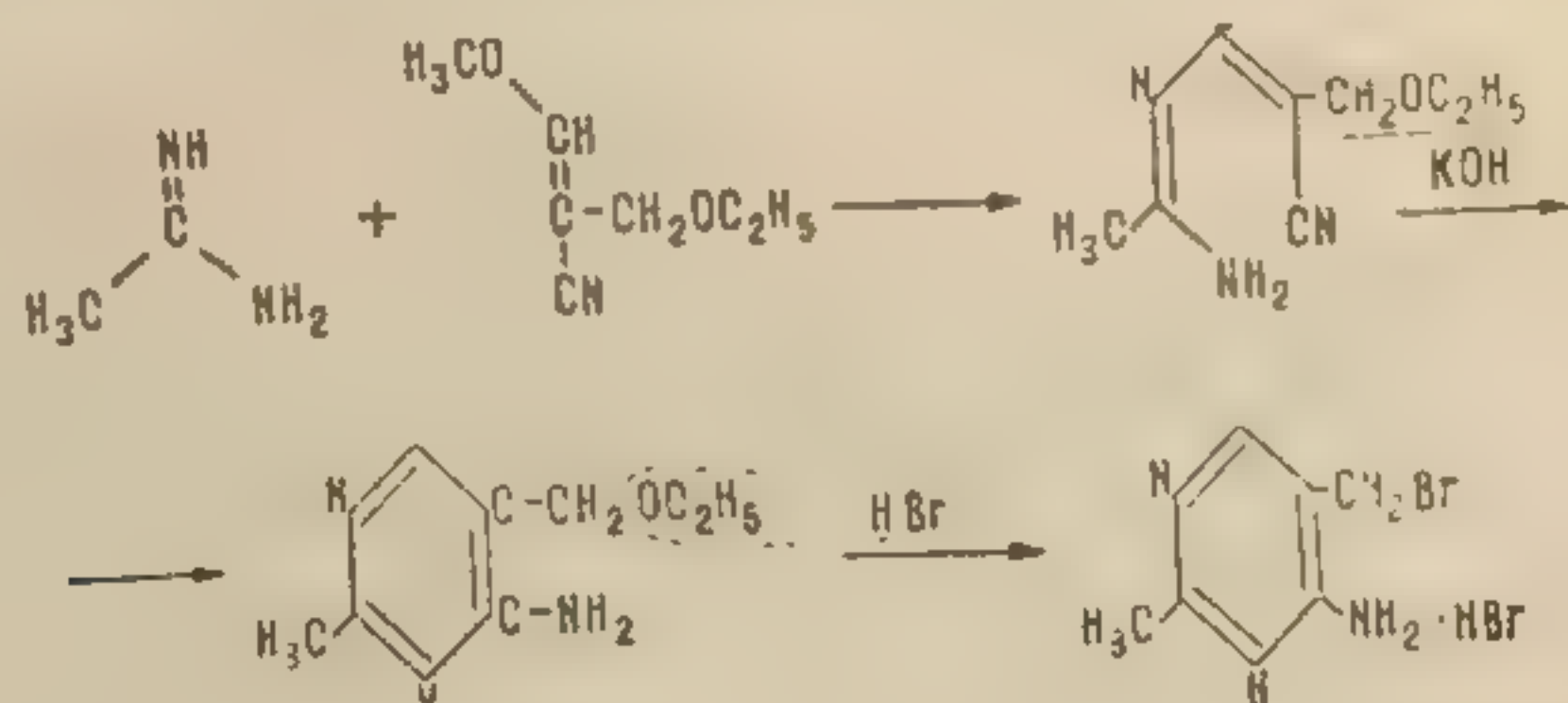
Направление реакции зависит от pH среды. В кислой среде реакция протекает преимущественно с образованием аминопиримидинов (X), в щелочной среде — оксипиримидинов (XI).

Далее, полученный аминопиримидин (X) подвергают действию HBr, в результате чего получается галоидопроизводное пиримидина, необходимое для дальнейшего синтеза витамина B<sub>1</sub>.

При всех положительных сторонах этого синтеза в нем имеется недостаток. Выделяющаяся в процессе синтеза CH<sub>3</sub>COOH может реагировать с эквивалентным количеством ацетамидина. При этом образуется соль, которая приводит к излишнему расходу ацетамидина. Учитывая это, венгерские химики Г. Фодор и А. Герч предложили брать вместо уксусного эфира α-оксиметил-β-этоксипропионитрила (V) простые эфиры α-оксиметил-β-этоксипропионитрила, которые могут быть получены действием диметилсульфата на натриевую соль α-оксиметил-β-этоксипропионитрила (XII). Тогда схема синтеза примет следующий вид:



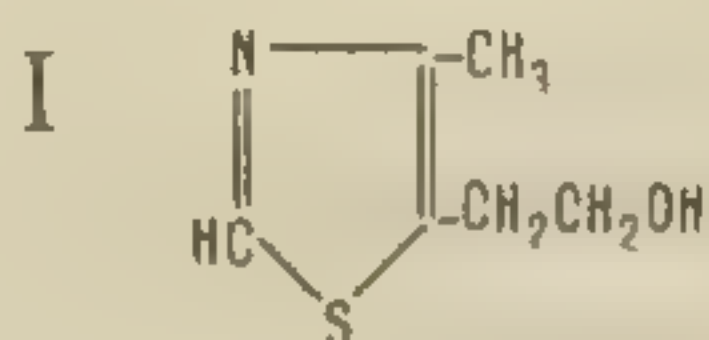
Метилловый эфир α-оксиметил-β-этоксипропионитрила (XIII) конденсируют с ацетамидином.



Как видно из приведенной схемы, выделения кислоты не происходит, что исключает возможность произвольной траты ацетамидина на образование соли. В данном случае достаточно брать только 1 моль ацетамидина.



Синтез тиазолового цикла. Почти при всех методах синтеза тиазолового цикла (4-метил-5-оксиэтил-тиазола) (I) в качестве исходного вещества берется ацетопропиловый спирт, который конденсируется с различными производными тиаминов кислот или тиомочевины.



Галоидопроизводное ацетопропилового спирта (XIV) целесообразно получать из сивана (XV), который является весьма доступным продуктом лесохимического производства.

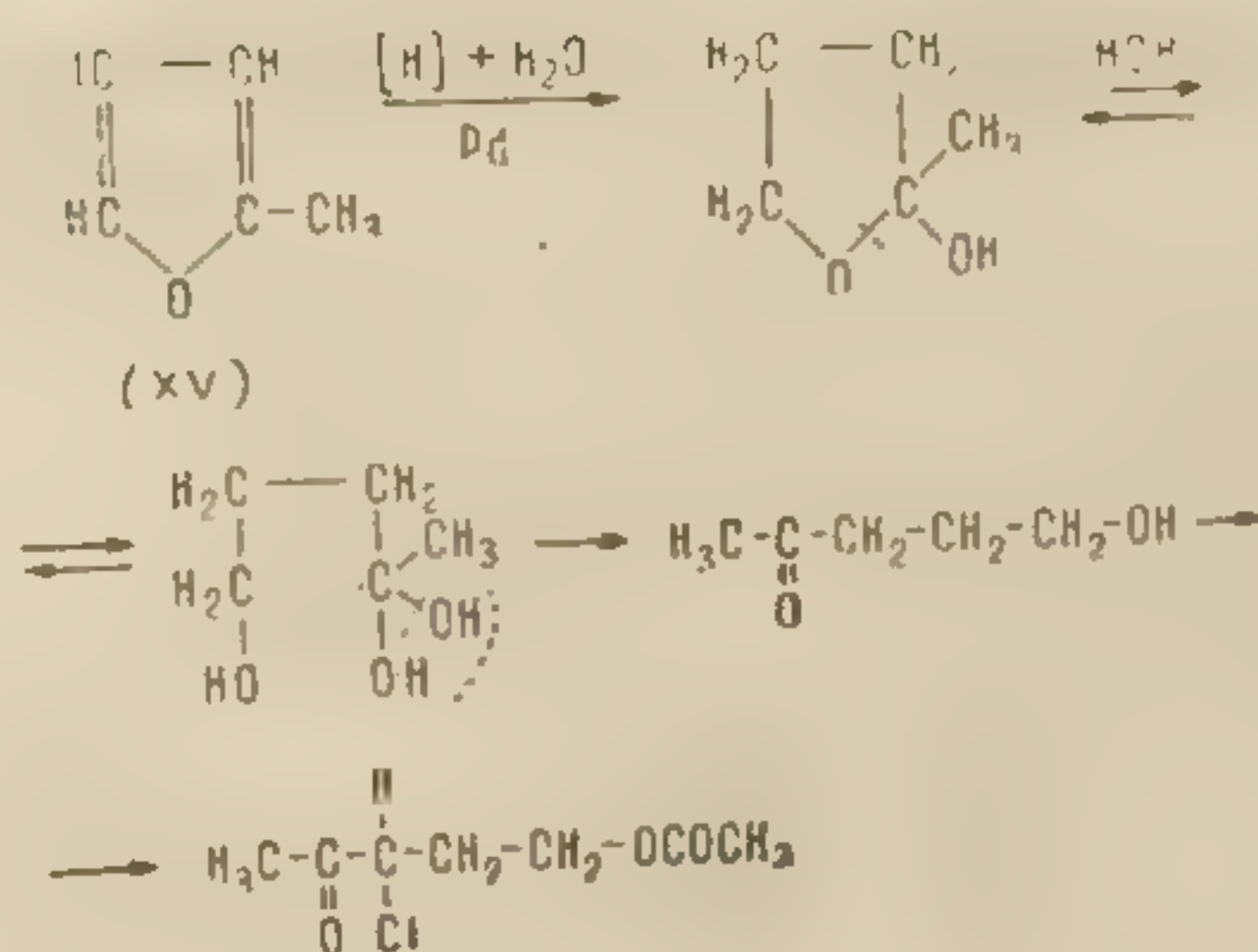
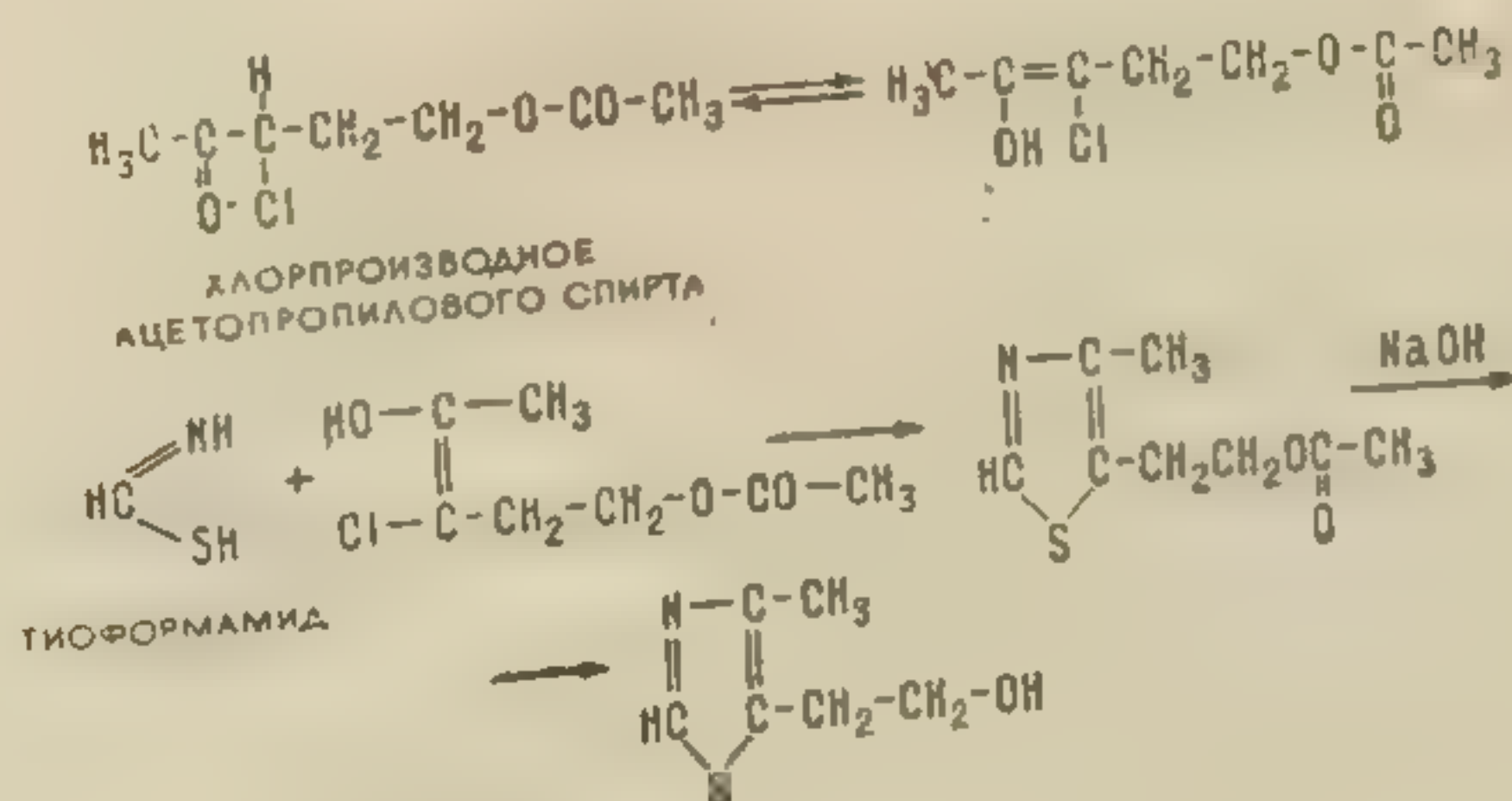


Схема синтеза тиазолового цикла:



Этот метод синтеза очень прост, экономичен и поэтому нашел применение в промышленности.

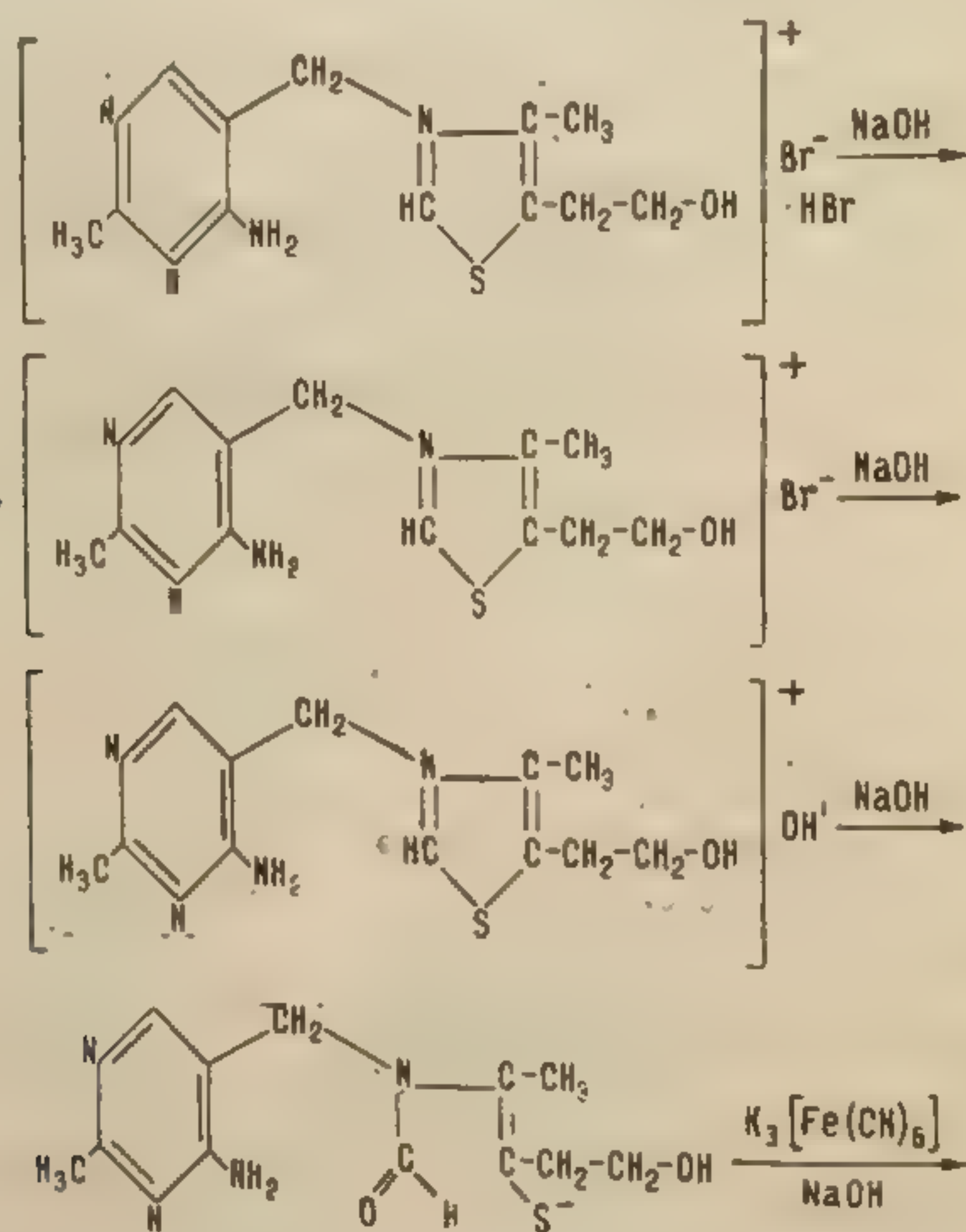
Фармакопейным препаратом витамина В<sub>1</sub> является тиамина-бромид (Thiamini bromidum). По внешнему виду это



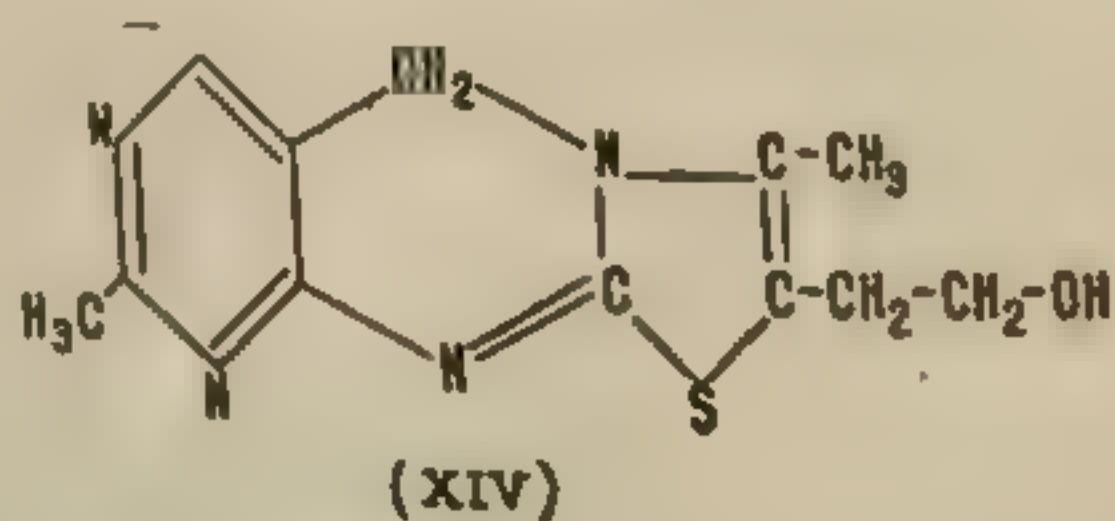
белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок с характерным запахом дрожжей. Хорошо растворим в воде, водные растворы имеют кислую реакцию.

В сильно кислой среде тиамин-бромид обладает высокой устойчивостью и не разрушается под действием даже таких окислителей, как  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{KMnO}_4$ , озона. При pH 3,5 тиамин может нагреваться до  $120^\circ$  без заметных признаков разложения.

В щелочных и нейтральных растворах легко разрушается. При действии сильных щелочей соли витамина  $\text{B}_1$  расщепляются с образованием сульфгидрильного производного, причем на этот процесс идет 3 моля щелочи.



При добавлении сильного окислителя, например, феррицианида калия, в щелочной среде образуется тиохром (XIV), дающий в растворах интенсивную синюю окраску.

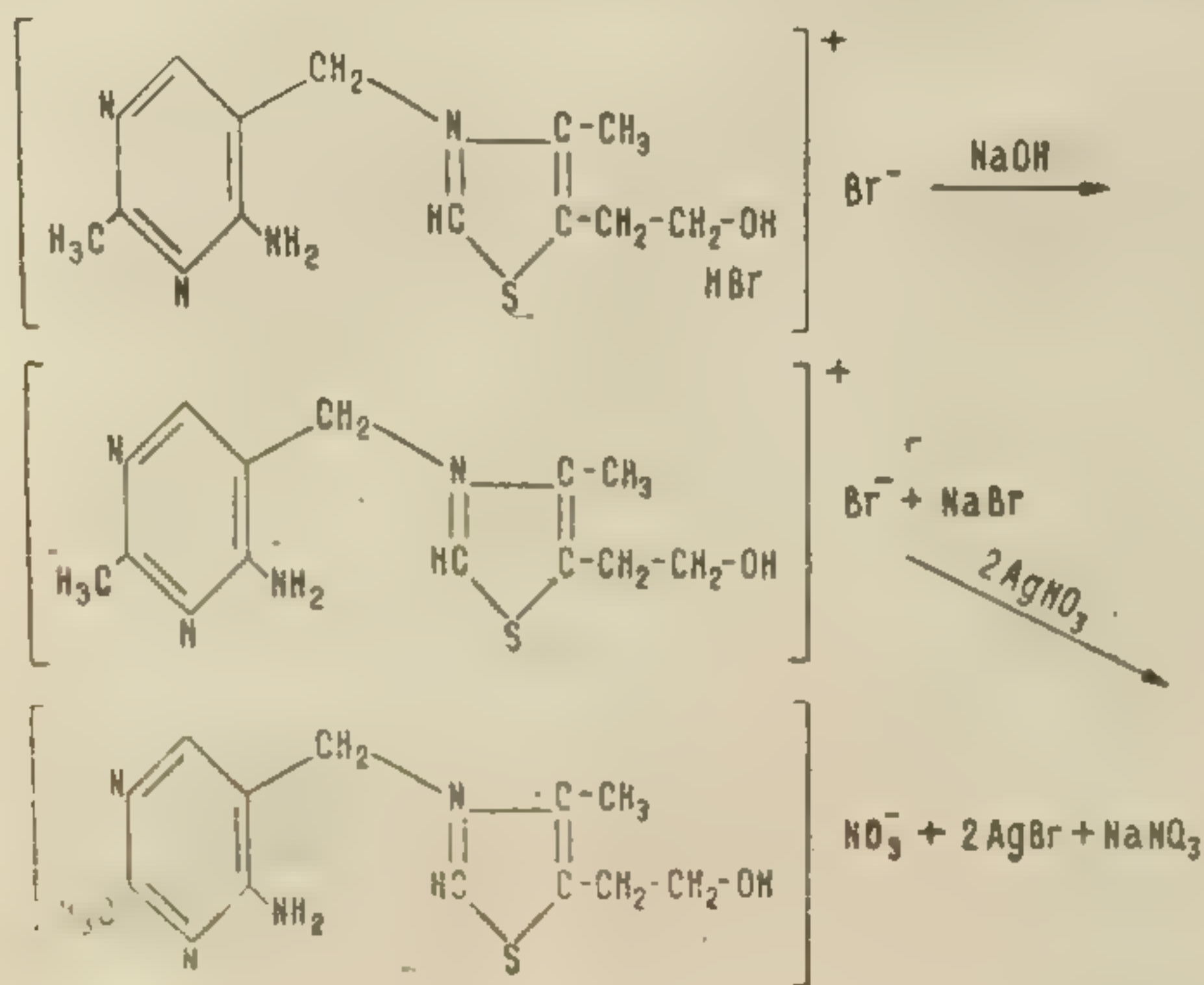


Образование тиохрома является характерной реакцией для определения подлинности витамина  $\text{B}_1$ . Определяется



также ион брома при действии  $\text{AgNO}_3$  (желтоватый творожистый осадок).

Количественное содержание витамина  $\text{B}_1$  определяется аргентометрически, после нейтрализации раствора препарата щелочью (индикатор бромтимоловый синий).



Разность между количеством мл раствора  $\text{AgNO}_3$  и раствора  $\text{NaOH}$  пересчитывается на тиамин-бромид.

Галоидоводородные соли витамина  $\text{B}_1$  образуют эфиры с органическими и минеральными кислотами за счет группировки в 5-м положении тиазолового цикла.

Особенно важное значение для организма имеют эфиры с фосфорной кислотой. Тиамин, соединяясь с фосфорной кислотой в организме, превращается в кокарбоксилазу. Последняя является биологическим катализатором, участвующим в декарбоксилировании пировиноградной кислоты, которая оказывает токсическое действие на нервные клетки, вызывая полиневрит.

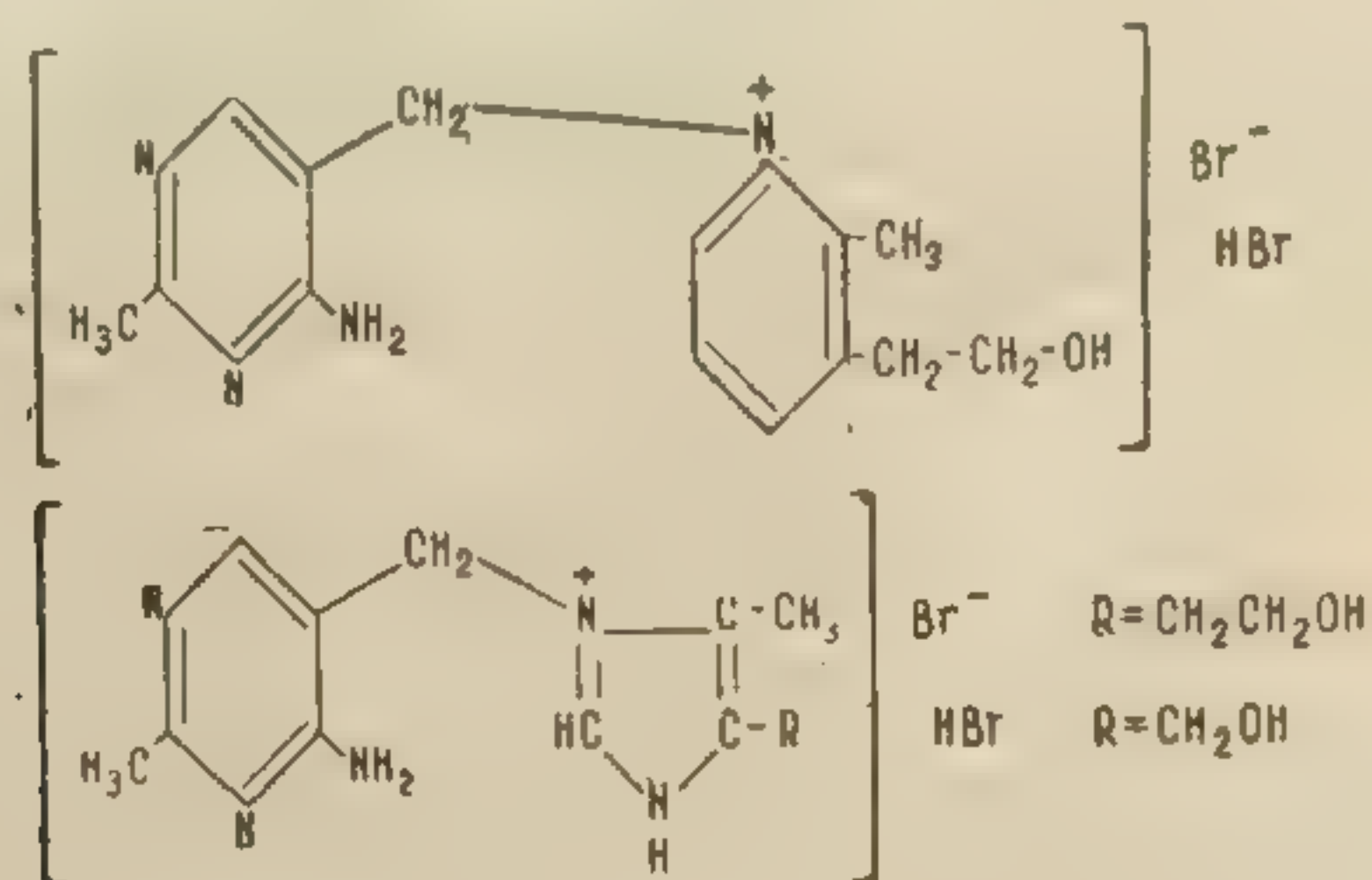
Тиамин участвует также в процессах водного обмена; оказывает влияние на белковый обмен; влияет на процессы дезаминирования и переаминирования аминокислот.

Для проявления всех этих свойств молекула витамина  $\text{B}_1$  должна быть специфичной.

Изменение структуры молекулы и отдельных функциональных групп приводит к резкому изменению физиологического действия тиамин. Так, если аминогруппу в 4-м положении пиримидинового цикла заменить на  $\text{OH}$  группу, то физиологическая активность падает до 0. При замене  $\text{CH}_3$ -группы во 2-м положении пиримидинового цикла на



этильный радикал — активность повышается, но по мере дальнейшего увеличения радикала активность падает. Большое значение для проявления действия тиамин имеет водород во 2-м положении тиазолового ядра. Если его заменять на различные радикалы, физиологическая активность пропадает. Если этокси группу в 5-м положении тиазолового ядра заменять на пропильный остаток и другие, активность препарата резко меняется. Если вместо тиазолового кольца в молекуле тиамин ввести другие гетероциклы, например, пиридиновый или имидазоловый, получают соединения, парализующие действие тиамин. Они являются его антагонистами (антивитаминами).



Тиамин-бромид выпускается в виде порошка, драже или таблеток, а также в ампулах по 1 мл 1,2; 2,4 и 6% растворов.

Хранить следует в сухом защищенном от света месте, в склянках из оранжевого стекла.

В медицинской практике применяется также тиамин-хлорид, химические свойства которого и методы анализа аналогичны тиамин-бромиду.

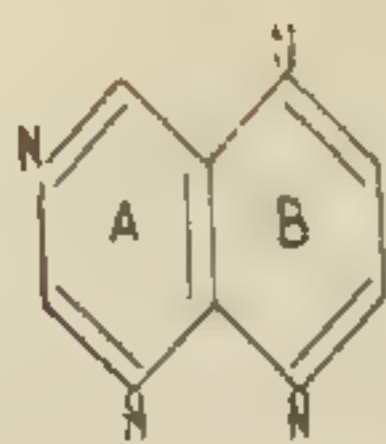
### Птериновые витамины (витамины группы фолевой кислоты)

В основе химической структуры витаминов группы фолевой кислоты лежит птериновое ядро, представляющее собой конденсированную систему пиримидинового (А) и пиазинового (В) циклов.

Все производные птеридина, как правило, окрашены в желтый цвет и обладают интенсивной флюоресценцией.

В настоящее время  
структуры. Главным  
является фолевая к  
датель шпината. О  
дках, ею богаты  
елые листья. Ест  
являются дрожж  
арактерны для ви  
ает очень важную  
Недостаток ее выз  
которое выражается  
предупреждает раз  
бы названа анти  
тамины группы В, с  
ферментных систем  
ми обмена веществ  
о механизме дейст  
Строение молек  
путем изучения пр  
Так, в результа  
образуется два пр  
вещество—2-амино  
и ароматическая  
голизе серной к  
(III) и глютамин



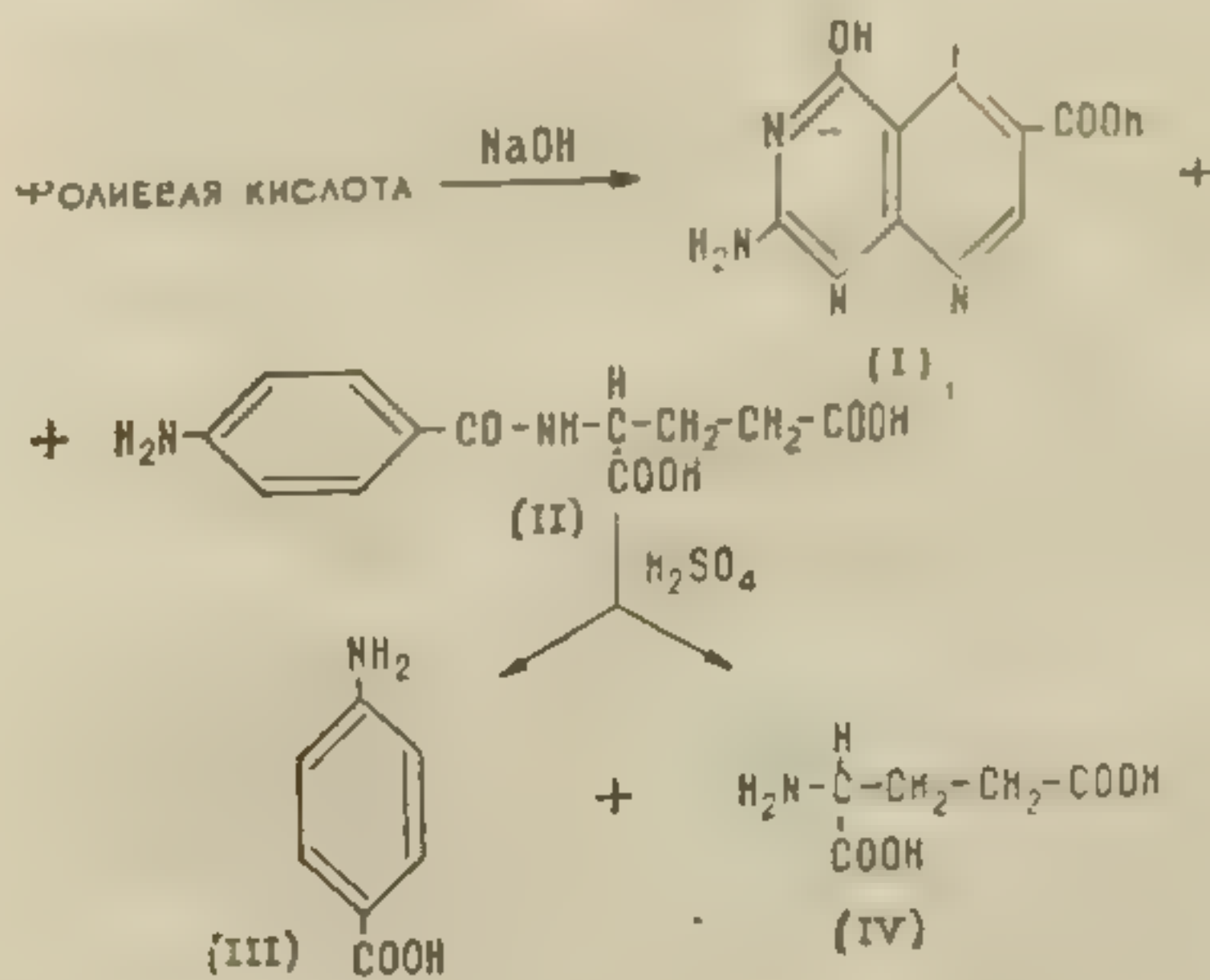


ПТЕРИДИН

В настоящее время известны пять витаминов птериновой структуры. Главным представителем этой группы витаминов является **фолевая кислота**, выделенная впервые в 1941 г. из листьев шпината. Она содержится во многих природных продуктах, ею богаты растительные ткани, главным образом, зеленые листья. Естественными источниками фолевой кислоты являются дрожжи и печень, т. е. те источники, которые характерны для витаминов группы В. Фолевая кислота играет очень важную роль в жизненных процессах организма. Недостаток ее вызывает нарушение функций кроветворения, которое выражается в уменьшении эритроцитов в крови. Она предупреждает развитие малокровия, в связи с чем может быть названа антианемическим витамином. Как и другие витамины группы В, фолиевая кислота входит в состав важных ферментных систем организма, являющихся биорегуляторами обмена веществ в клетках. Однако окончательно вопрос о механизме действия фолевой кислоты еще не решен.

Строение молекулы фолевой кислоты было установлено путем изучения продуктов ее распада.

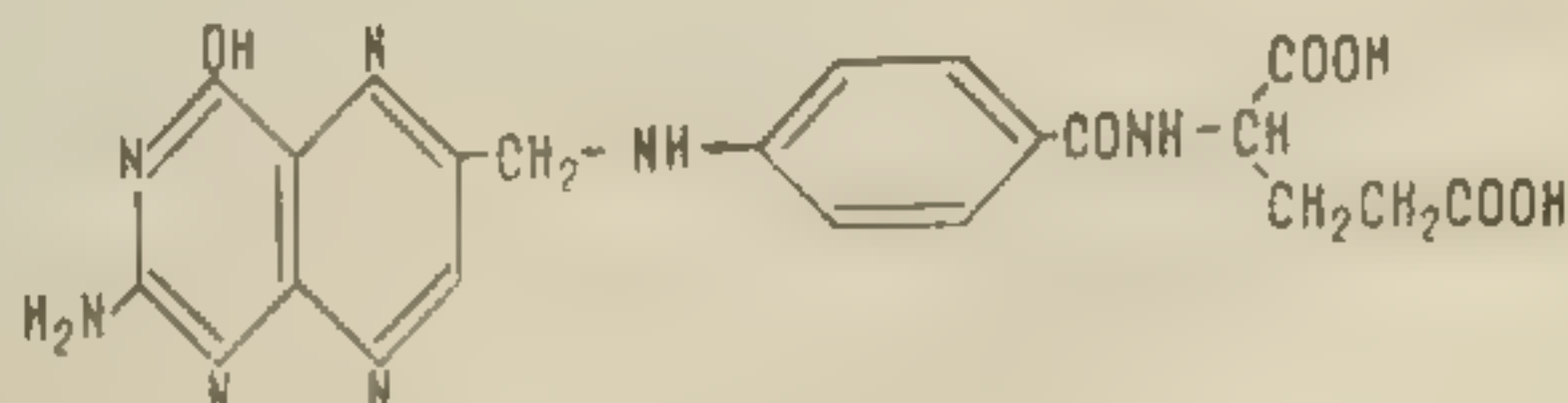
Так, в результате щелочного гидролиза фолевой кислоты образуется два продукта: 1) окрашенное флюоресцирующее вещество—2-амино-4-окси-6-птеридин-карбоновая кислота (I); 2) ароматическая аминокислота (II), которая при гидролизе серной кислотой дает п-аминобензойную кислоту (III) и глютаминовую кислоту (IV).





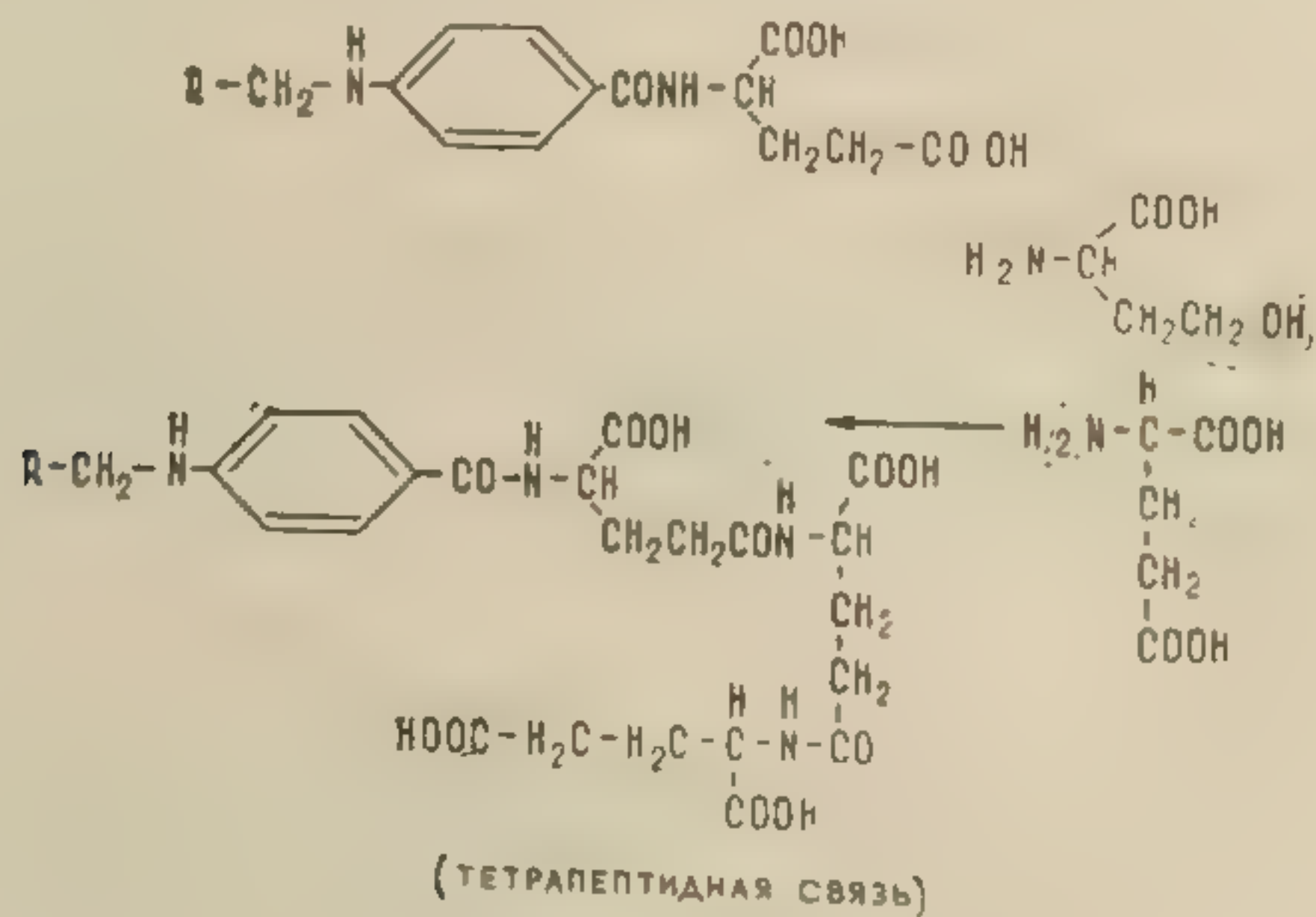
Далее было установлено наличие дипептидной связи в молекуле фолевой кислоты (одна между птеридиновым циклом и п-аминобензоилглутаминовой кислотой, другая — между п-аминобензойной кислотой и глутаминовой).

На основании всех этих данных была установлена структурная формула:

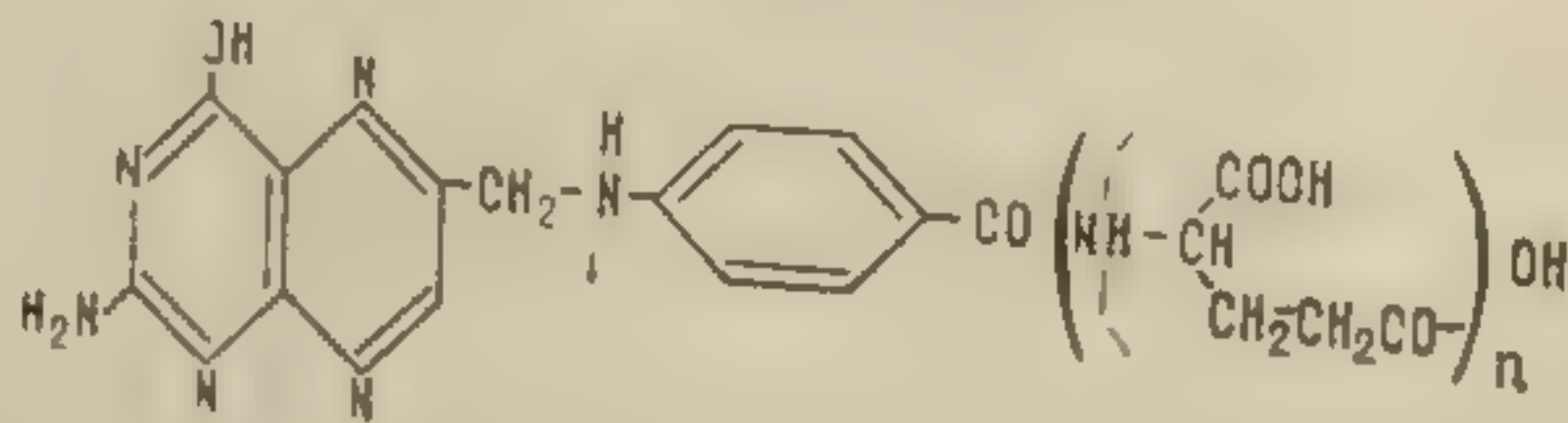


ФОЛЕВАЯ КИСЛОТА  
4-АМИНО-1-МЕТИЛ-5-ПТЕРИДИН-2-КАРБОКСИ-ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Витамины группы фолевой кислоты отличаются друг от друга количеством остатков глутаминовой кислоты. В зависимости от этого в молекуле витаминов группы фолевой кислоты может быть различное количество пептидных групп. Если ядро птерина обозначать через R, то могут быть следующие структурные сочетания витамина:



Таким образом, витамины группы фолевой кислоты можно изобразить в виде общей формулы.





Фолевая кислота представляет собой мелкокристаллический порошок желтого цвета. Она плохо растворима в воде, нерастворима в спирте, эфире и других органических растворителях. Характерной температуры плавления не имеет. Плавится при  $360^{\circ}$  с разложением.

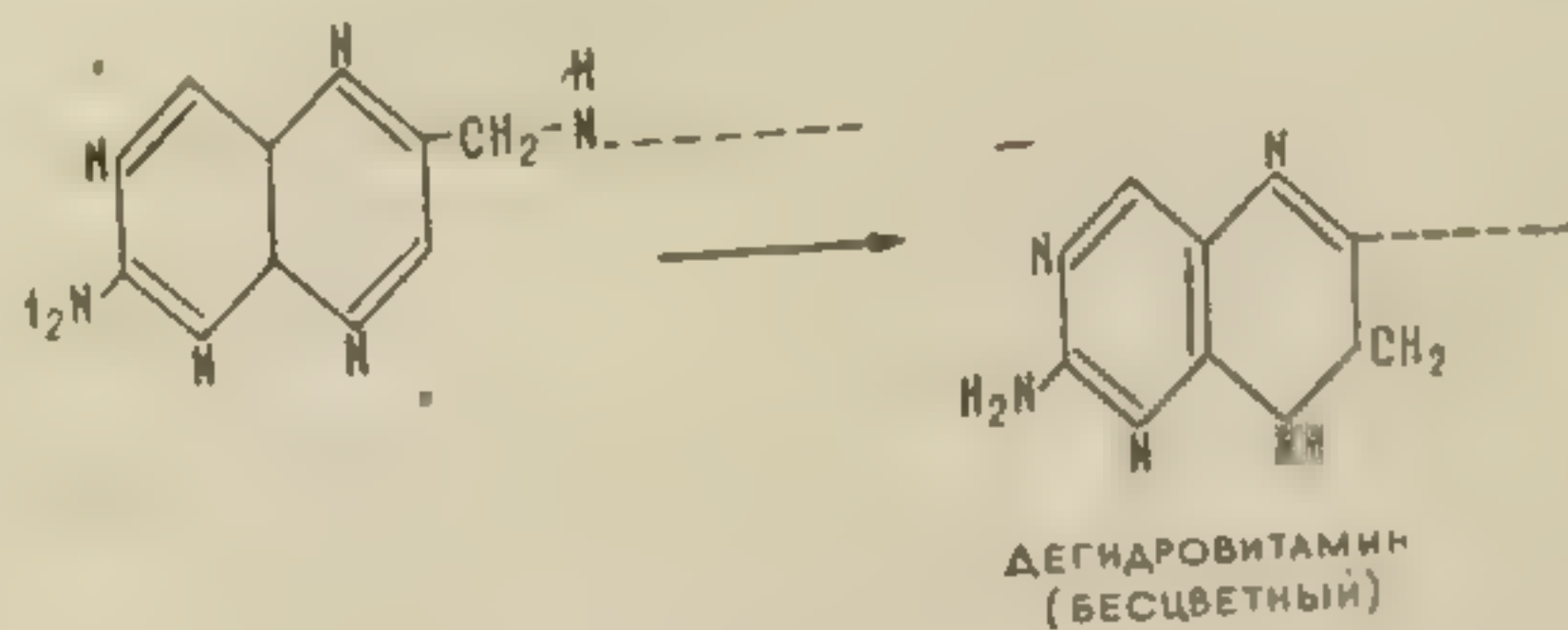
Фолевая кислота является амфотерным соединением. За счет кислотных групп (карбоксильных и OH в 4-м положении) она может растворяться в растворах карбонатов едких щелочей, пиридине и других основаниях с образованием соответствующих солей. Аминогруппа в пиримидиновом кольце придает ей основные свойства, поэтому она может растворяться в кислотах (муравьиной, концентрированной соляной и ледяной уксусной кислоте).

Серебряные, свинцовые и цинковые соли фолевой кислоты нерастворимы в воде, в связи с чем они могут служить для определения ее подлинности.

С солями тяжелых металлов фолевая кислота образует окрашенные комплексные соединения: с медью — зеленое, с кобальтом — темно-желтое, с железом — кроваво-красное. Эти реакции могут также служить для определения подлинности витамина.

Фолевая кислота является очень нестойким лабильным соединением. Под влиянием окислителей, восстановителей, кислот, щелочей, света и нагревания она легко разрушается (инактивируется).

Характерным свойством фолевой кислоты является ее способность к обратимым восстановительно-окислительным реакциям. Особенно легко протекает гидрирование фолевой кислоты в щелочной среде. При этом происходит гидрирование по месту двойной связи в 7-8-м положении.



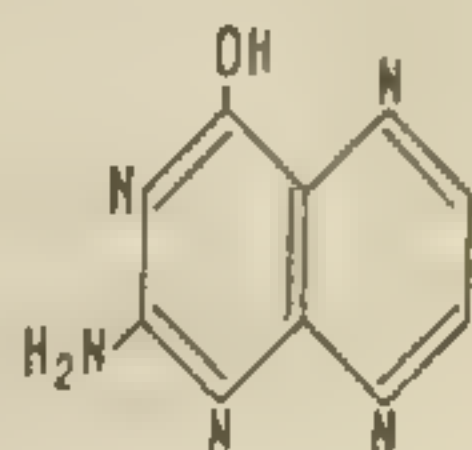
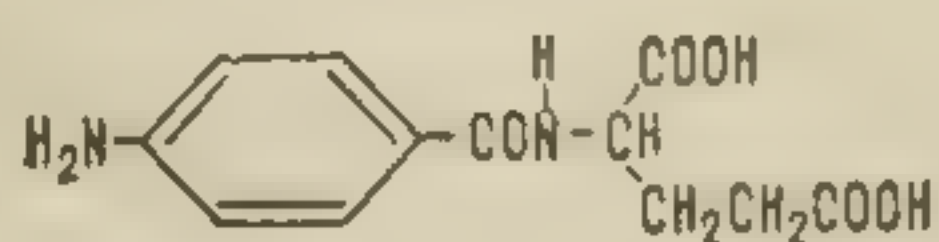
При стоянии на воздухе дегидровитамин легко окисляется и снова превращается в первоначальное соединение желтого цвета.

В кислой среде эти превращения протекают менее легко.

Под влиянием солнечного света, особенно при облучении чистых водных растворов фолевой кислоты ультрафиолето-



вым светом, происходит инактивация фолевой кислоты с выделением п-аминобензоилглутаминовой кислоты и 2-амино-4-оксиптеридина.

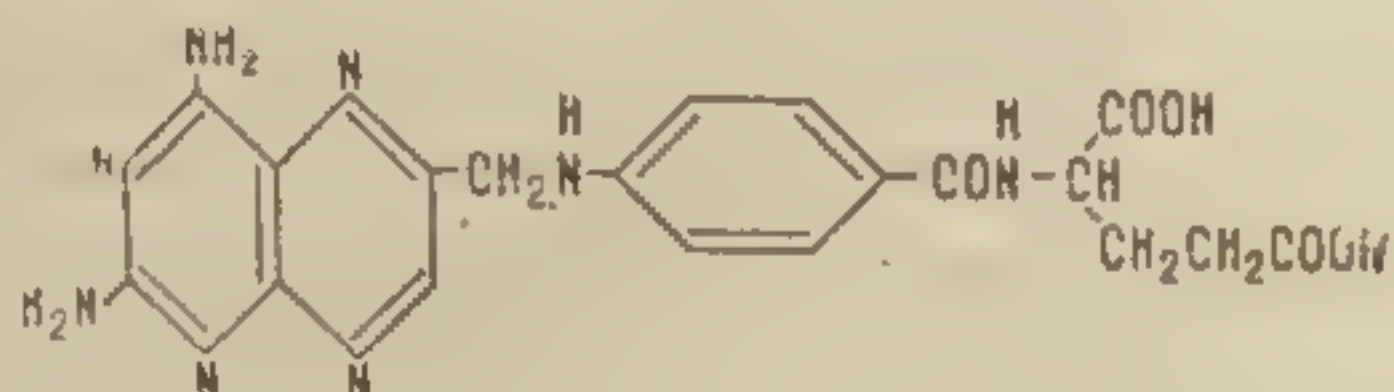


Распад фолевой кислоты сопровождается появлением флюоресценции голубого цвета.

Количественное содержание фолевой кислоты как в природных продуктах, так и синтетических препаратах определяется микробиологическим методом.

В настоящее время изучено и синтезировано большое количество аналогов фолевой кислоты. Изучение их позволяет сделать вывод, что для наличия витаминного действия, специфичного для фолевой кислоты, обязательно должен быть сохранен 2-амино-4-окси птеридиновый цикл. Изменение этого цикла или замена отдельных его групп на другие приводит к веществам антивитаминного действия.

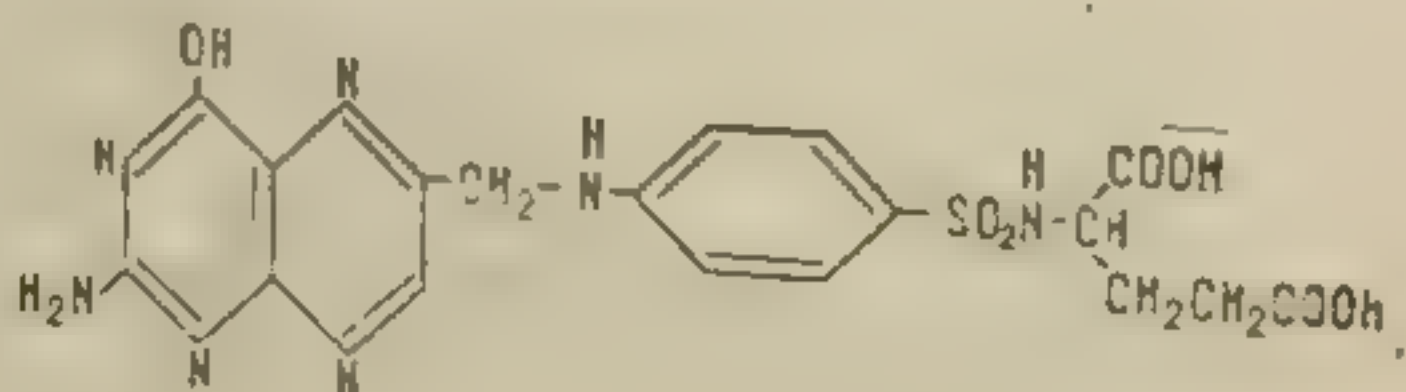
Одним из сильных антагонистов фолевой кислоты является аминоптерин-4-амино (дезоксиптеридин)-птероилглутаминовая кислота (V).



(V)

Аминоптерин оказался самым сильным антивитаминном из всех известных в настоящее время. Он представляет интерес, как средство для лечения злокачественных новообразований. Однако высокая токсичность в значительной степени ограничивает его применение в медицинской практике.

Из других аналогов фолевой кислоты представляет интерес сульфаниламидный аналог, где вместо п-аминобензойной кислоты имеется сульфаниловая кислота:



После установления названия «Витамин В<sub>2</sub>». Это название появилось в литературе. Выделение витамина В<sub>2</sub> представляет собой сложный процесс. В настоящее время витамин В<sub>2</sub> получают искусственным путем. В природе витамин В<sub>2</sub> содержится в дрожжах, печени, почках, яичном желтке, печени, почках, яичном желтке, печени, почках, яичном желтке.



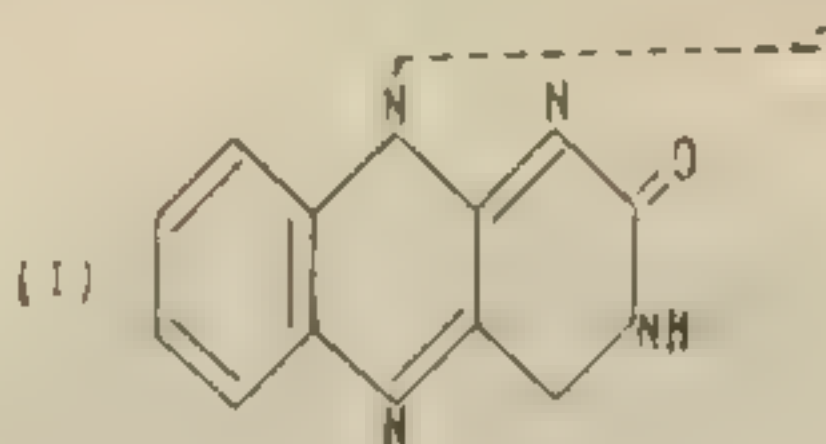
Сульфаниламидный аналог фолевой кислоты интересен тем, что обладает свойством понижать кровяное давление.

Выпускается фолевая кислота в виде порошка, драже и таблеток по 0,5 и 5 мг чистого вещества в каждой. Применяется внутрь или внутримышечно по 0,01—0,03 г. Хранить следует в хорошо закупоренных флаконах из оранжевого стекла, завернутых в черную бумагу.

## Изоаллоксазиновые витамины

### Рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>)

Рибофлавин встречается в природе как в животных, так и растительных тканях. Наиболее богаты рибофлавином пекарские и пивные дрожжи, печень, почки. Из злаков — пшеница и ячмень; из овощей — шпинат, томаты. Витамин B<sub>2</sub> впервые был выделен из молока в виде желтого пигмента, названного лактохромом. В дальнейшем подобные желтые пигменты, названные флавинами, были выделены из яиц, лимонов. Так, из молочной сыворотки был выделен лактофлавин, из яичного белка — овофлавин, из лимона — цитрофлавин и т. д. Все эти флавины в чистом виде обладали одинаковой B<sub>2</sub>-витаминной активностью и по своей химической природе оказались одним и тем же веществом, в основе которого лежит изоаллоксазиновый цикл (I).



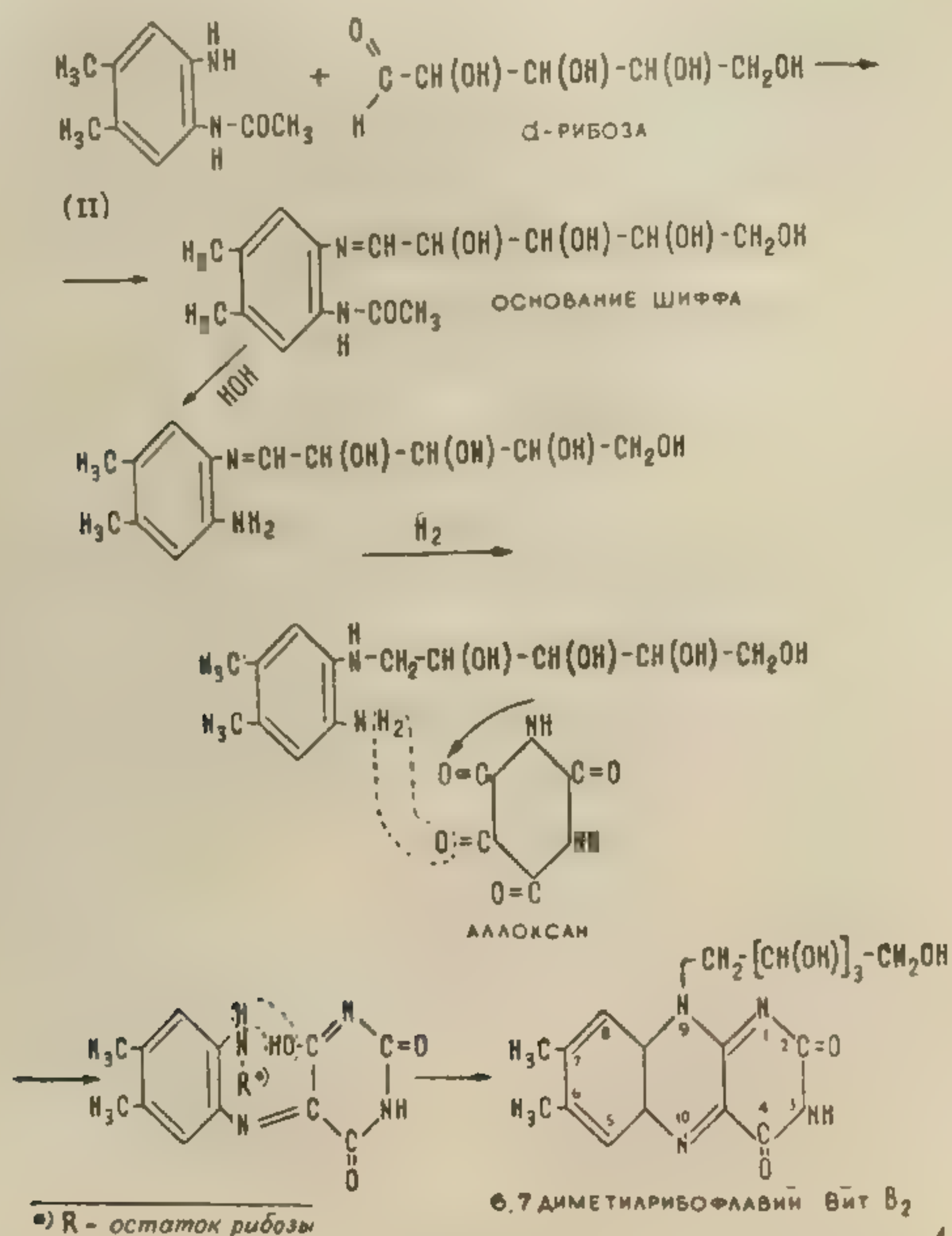
После установления в молекуле лактофлавина сахара рибозы название «лактофлавин» было заменено на «рибофлавин». Это название витамина B<sub>2</sub> сохранилось и по настоящее время.

Выделение рибофлавина из природных источников представляет собой сложный процесс, при этом получается очень низкий выход продукта. Поэтому, в настоящее время рибофлавин получается исключительно синтетическим путем.

Существует много методов синтеза рибофлавина, но наиболее простым и целесообразным является следующий: в качестве исходного продукта берут диметилфенилендиамин (II),



который ацетируют. Полученный продукт конденсируют с d-рибозой.

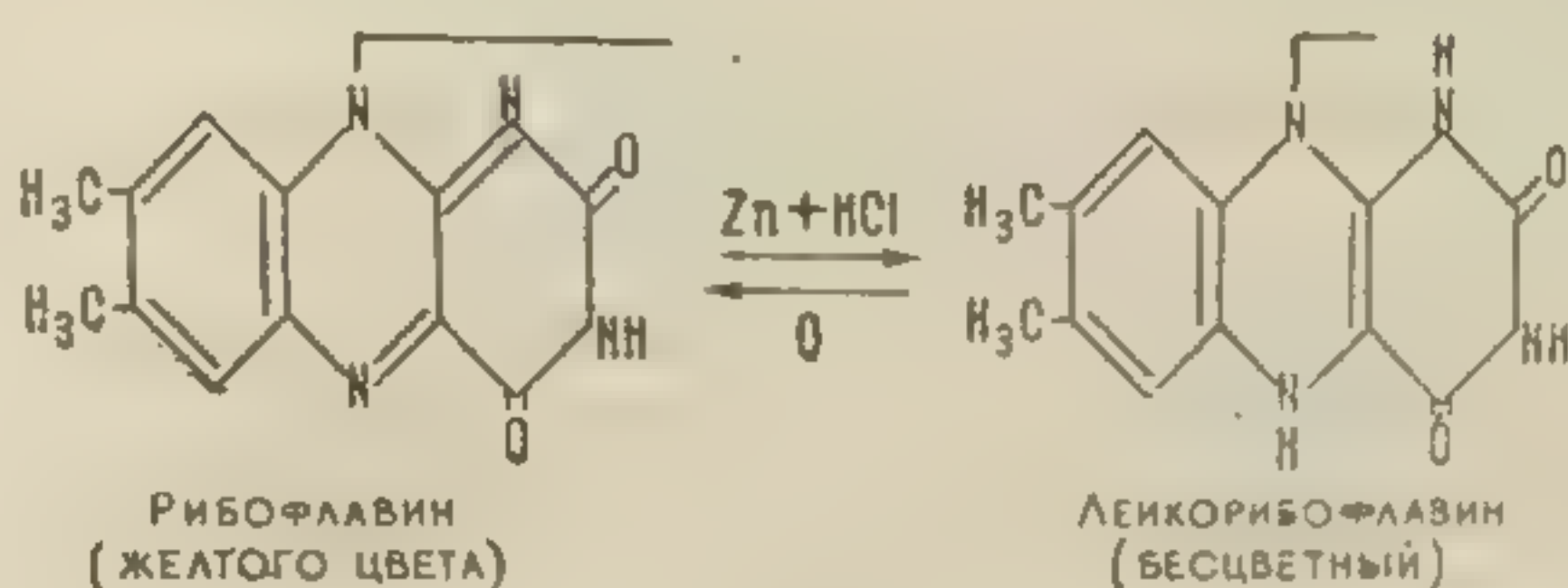


Рибофлавин в чистом виде представляет собой кристаллический порошок оранжево-желтого цвета. Кристаллы имеют форму игл или друз. Обладает горьким вкусом, плохо растворяется в воде и в органических растворителях. В этом его большой недостаток. Нейтральные водные растворы имеют зеленовато-желтую окраску с ярко выраженной желто-зеленой флюоресценцией, ослабевающей в кислых и щелочных растворах. Это свойство используется для определения подлинности препарата.

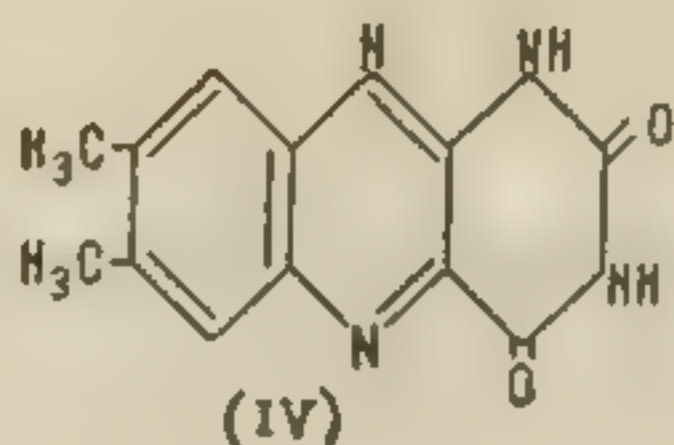
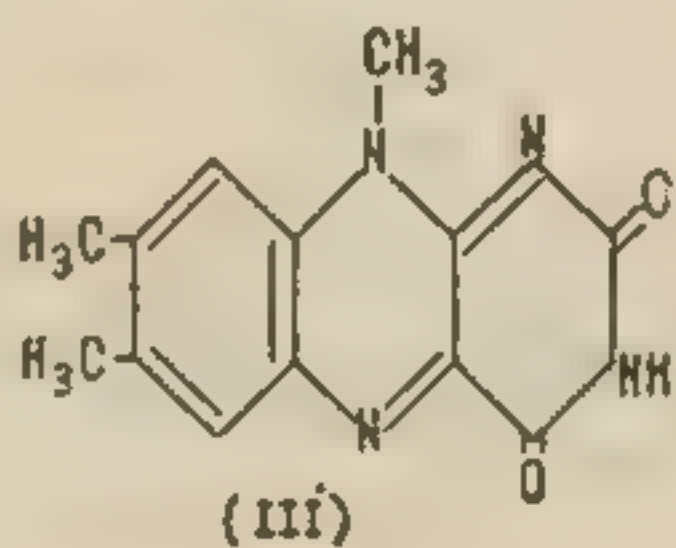
Рибофлавин оптически активен в слабо щелочных растворах (имеет левое вращение). В кислых и нейтральных растворах не обладает оптической активностью, устойчив в кислой среде и очень чувствителен к действию щелочей. Витамин В<sub>2</sub> очень стоек к нагреванию. Термостабильность его отличает от других витаминов группы В.



При восстановлении рибофлавина ( $Zn + HCl$ ) образуется бесцветный лейкорибофлавин, который при окислении снова дает рибофлавин.



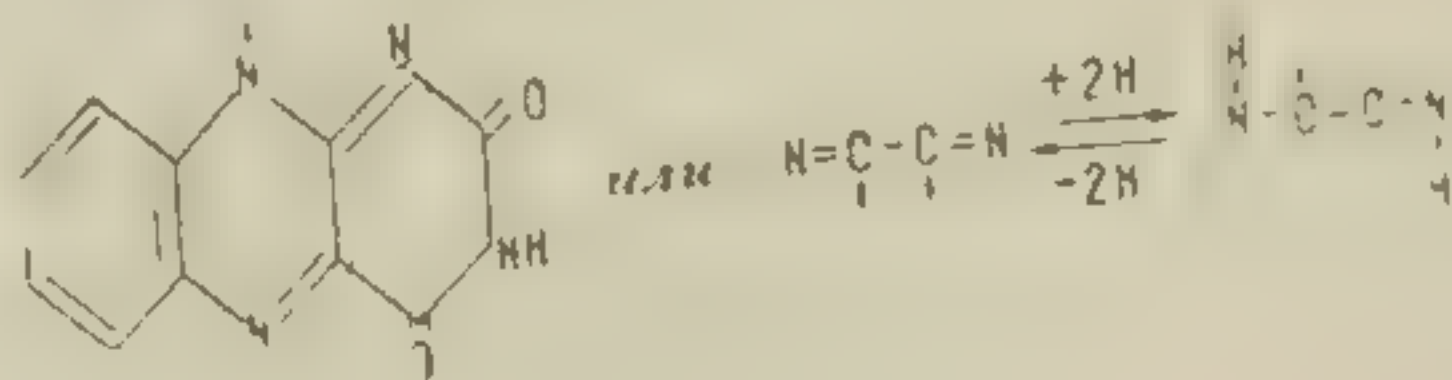
Одним из характерных свойств рибофлавина является его большая неустойчивость к действию света. При облучении его в щелочном растворе он дает люмифлавин (III), а в нейтральном или слабокислом растворе — люмихром (IV).



Люмифлавин и люмихром могут оказаться нежелательной примесью в рибофлавине вследствие неправильного хранения препарата. Люмифлавин в отличие от рибофлавина бесцветный, не обладает способностью к флюоресценции.

Содержание азота в рибофлавине определяется по Кьельдалю. В препарате его должно быть 14,5—15%.

У всех флавинов в системе изоаллоксанового ядра имеется общая лабильная группировка атомов, которую можно представить следующим образом:

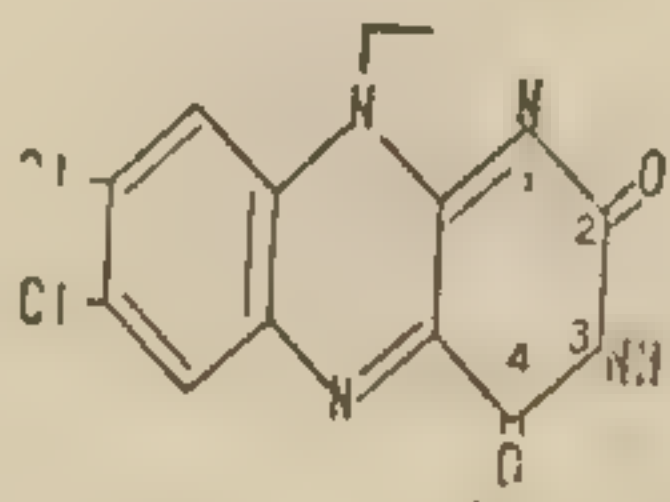




Эта группировка имеет чрезвычайно важное значение, так как она обуславливает характерные окислительно-восстановительные свойства флавинов. Эта способность легко присоединять и отдавать водород лежит в основе биологической активности рибофлавина.

Для проявления витаминных свойств рибофлавина, молекула его должна быть специфичной. Даже незначительное изменение в структуре молекулы влечет за собой снижение либо полное исчезновение активности. Так, удаление метильных групп из положений 6 и 7 или их перемещение в 5-е и 8-е положение — уничтожает биологическую активность. Если из положения 7 переместить метильную группу в положение 5, получается соединение с антивитаминными свойствами.

Антивитаминным действием обладает также соединение, в котором метильные группы в 6-м и 7-м положениях замещены на хлор.



Для проявления В<sub>2</sub>-витаминной активности существенное значение имеет также наличие свободной иминогруппы в положении 3 пиримидинового цикла. Метилирование этой иминогруппы уничтожает витаминные свойства.

Установлено также, что наличие свободной иминогруппы обуславливает способность флавинов к флюоресценции, что очень важно, так как физиологическая активность находится в прямой зависимости от флюоресценции. Важную роль играет также характер углеводной цепи в положении 9.

Замена рибитильного остатка на другую углеводную цепь уничтожает активность соединения. Для сохранения витаминной активности необходим сахар типа метилпентоз.

В 1949 г. был открыт еще один биологически активный природный флавин — ликсофлавин (V), который был выделен из сердечной мышцы человека. Такое название он получил потому, что в качестве сахара имеет ликсозу (изомер рибозы). Ликсоза отличается от рибозы лишь тем, что одна из гидроксильных групп находится в другой плоскости.

Ликсоф  
тивность.  
ность ликс  
чается.

Низкая  
применени

Выпу  
ших 2 мг  
тельно-вос  
и жировом  
функцию

Рибофл  
ках из ора

Ко б

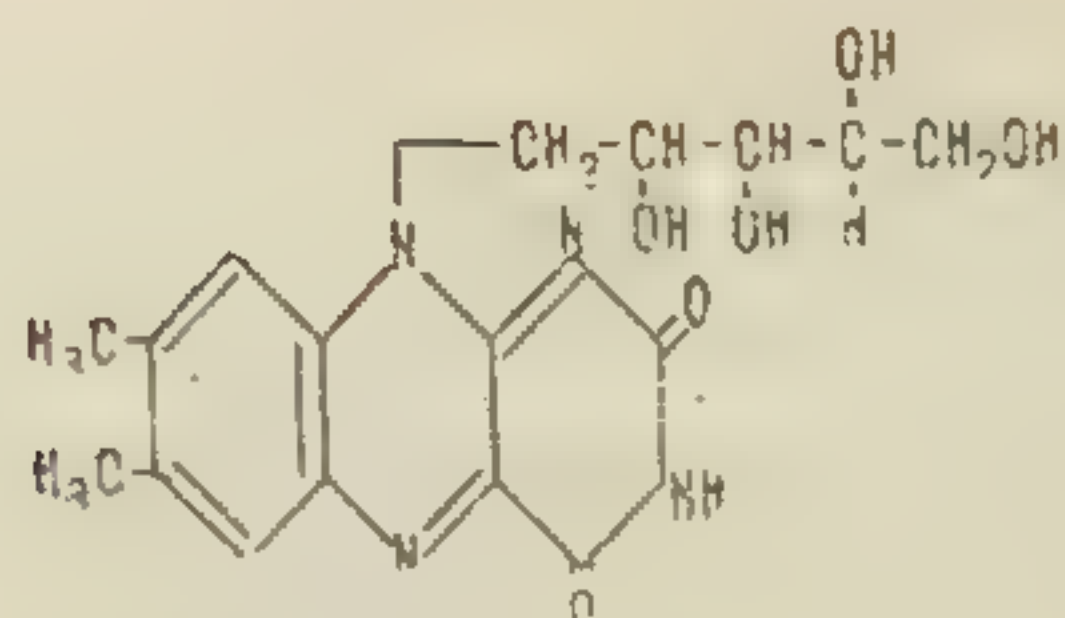
Откры  
больших  
ствовала  
экстракто  
в организ

В 194  
тов пече  
темно-к  
активн  
звано  
тамин  
услов  
дейст

Н  
назва  
тамин  
мест  
луч

ти  
а





'V' 6,7 ДИМЕТИЛ Ч (=ЛИКСИТИЛ)  
ИЗОАЛЛОКАЗИН

Ликсофлави́ну приписывается биологическая ростовая активность. Некоторые авторы отрицают витаминную активность ликсофлавина. Этот вопрос в настоящее время изучается.

Низкая растворимость рибофлавина в воде ограничивает применение его растворов в медицинской практике.

Выпускается он в виде порошка и драже, содержащих 2 мг в каждой штуке. Играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, в углеводном, белковом и жировом обменах. Поддерживает нормальную зрительную функцию глаз.

Рибофлавин следует хранить в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла, в сухом месте.

### Кобаламины (витамины группы B<sub>12</sub>)

Открытие витамина B<sub>12</sub> является одним из последних и больших успехов в области витаминологии. Этому предшествовала большая исследовательская работа по изучению экстрактов печени и влияния их на процессы кроветворения в организме.

В 1948 г. при разделении действующих веществ экстрактов печени удалось выделить кристаллическое вещество темно-красного цвета, обладающее высокой терапевтической активностью против злокачественной анемии. Оно было названо витамином B<sub>12</sub>. Это первый известный природный витамин, содержащий в своей структуре кобальт, который обуславливает до некоторой степени специфичность его действия.

Наличие в молекуле витамина B<sub>12</sub> кобальта побудило назвать этот препарат кобаламином. В настоящее время витамин B<sub>12</sub> из печени не получают, так как при этом имеет место ничтожный выход его (из 1 тонны печени можно получить лишь 0,02 г чистого витамина).

Сырьем для получения витамина B<sub>12</sub> служат отходы антибиотической промышленности — ферментативная жидкость актиномицета *Streptomyces griseus*. Этот лучистый грибок

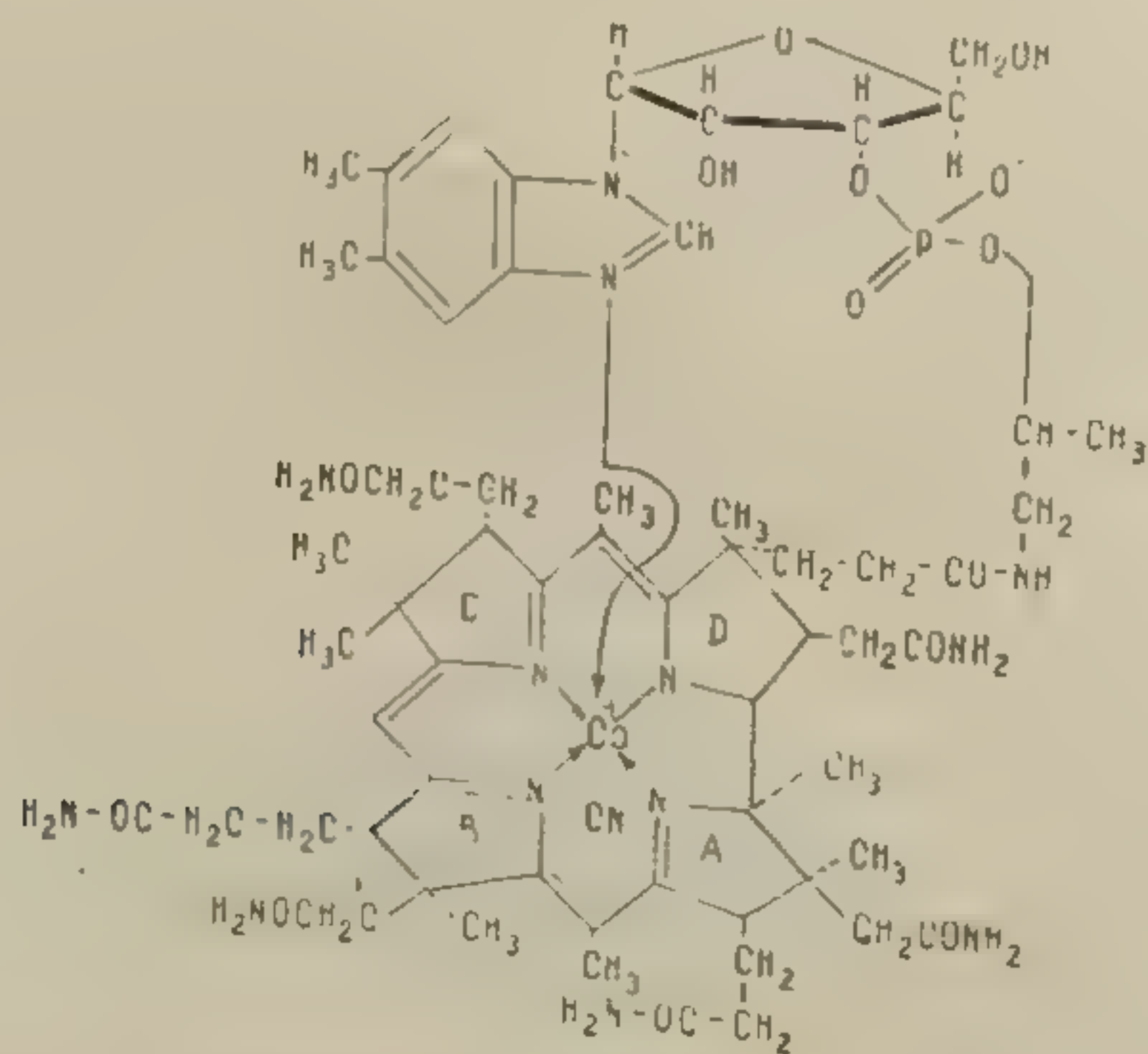


продуцирует антибиотик стрептомицин и одновременно витамин  $B_{12}$ . В зависимости от условий проведения ферментационного процесса (выбора среды, температуры и т. п.) направляют выход либо в сторону витамина, либо в сторону стрептомицина. Так, например, если в питательную среду, где выращивается грибок, вносить в определенных количествах соли кобальта, то повышается выход витамина  $B_{12}$ . Получение витамина сводится к тому, что в питательную среду после отделения антибиотика добавляется активированный уголь, который адсорбирует витамин. Уголь отфильтровывают, а витамин десорбируют водным раствором бутилового спирта. Затем с помощью органических растворителей витамин очищают от примесей. Очистку продолжают путем хроматографии на колонке с окисью алюминия, после чего кристаллизуют из ацетона. Выход чистого кристаллического витамина составляет около 40% от имеющегося в среде.

Кроме печени, витамин  $B_{12}$  был обнаружен в рыбной муке, яйцах, молоке. Он содержится в курином и коровьем помете, в гнилом шламе канализационных отбросов. В большем количестве он имеется в желудочном содержимом жвачных животных.

В химическом отношении витамин  $B_{12}$  напоминает строение гема крови, от которого он отличается лишь тем, что в центре его молекулы вместо железа находится кобальт, связанный с группой циана. Отсюда и произошло одно из названий витамина — **цианкобаламин**.

Молекулярная структура витамина  $B_{12}$  была установлена только в 1955 г.



Витамин  $B_{12}$  (цианкобаламин)

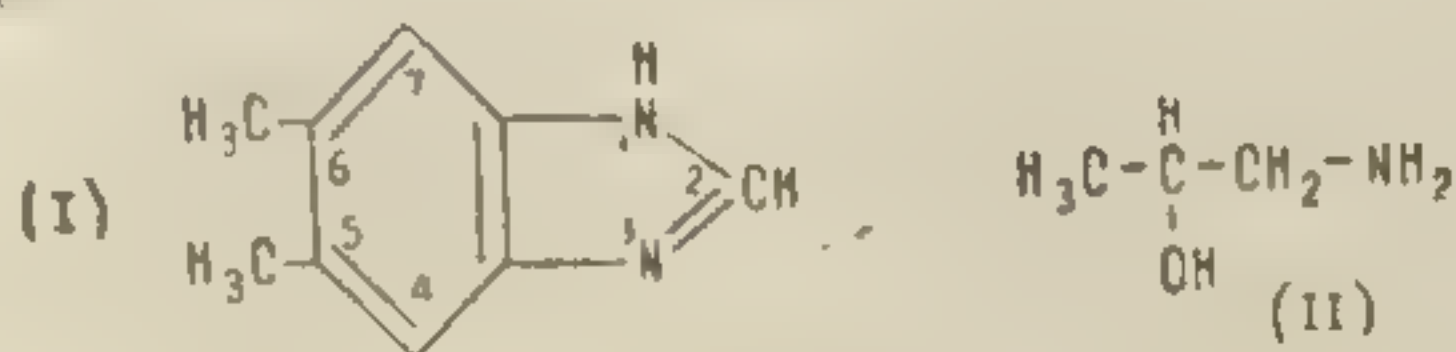
Кроме этого, в  
важное вещество  
еще кистеин  
входит то  
В условиях  
часов) происх  
Среди продуктов  
орое называли к  
состава:

Как показыва  
метилбензими  
единена эфири  
При гидроли  
вля молекула  
еется третий

Строение ко  
на название

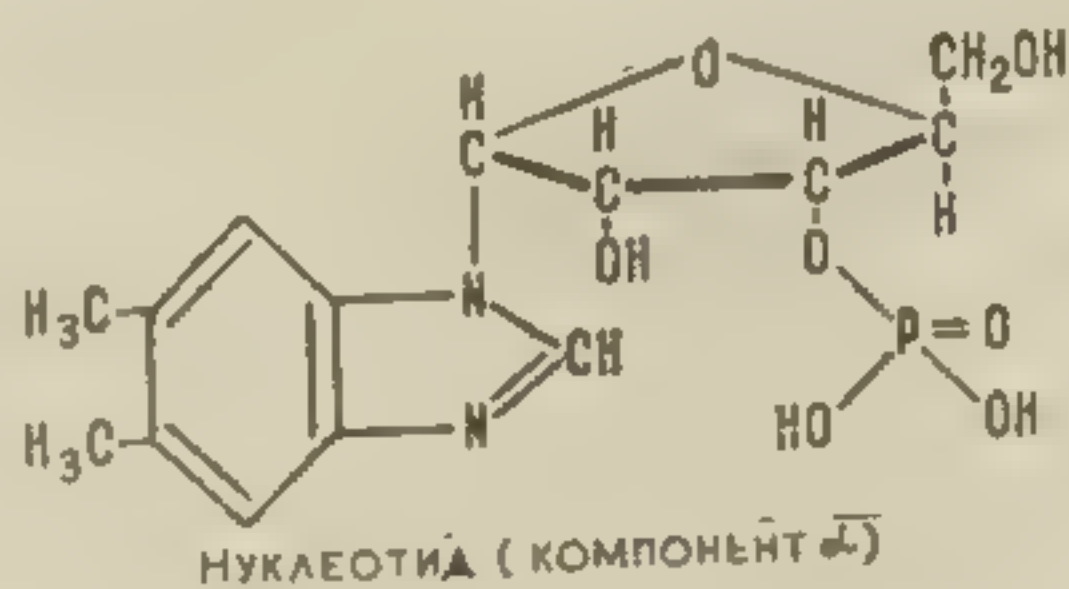


Основные данные о химическом строении витамина  $B_{12}$  были получены при изучении продуктов его кислотного и щелочного гидролиза. При кислотном гидролизе в жестких условиях (6н  $HCl$  нагревали до  $150^\circ$  в течение 50 часов) были выделены (идентифицированы) 5,6-диметилбензимидазол (I) и аминпропанол (II).



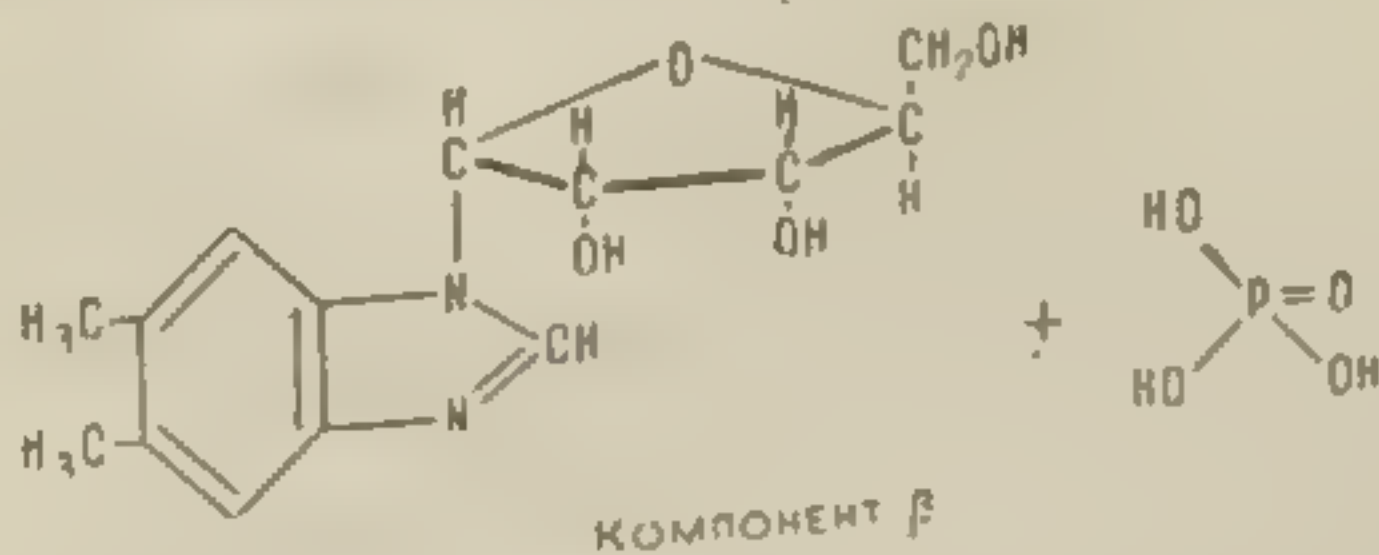
Кроме этого, в числе продуктов распада оказался аммиак и сложное вещество красного цвета, содержащее кобальт и имеющее кислый характер. Когда определили количество полученного аминпропанола, оказалось, что в молекулу витамина входит только один остаток этого спирта.

В условиях более мягкого гидролиза (1н  $HCl$  при  $100^\circ$  20 часов) происходит менее глубокий распад витамина  $B_{12}$ . Среди продуктов расщепления было найдено вещество, которое назвали компонентом  $\alpha$ , это соединение следующего состава:



Как показывает формула, это вещество представляет собой диметилбензимидазол, связанный с рибозой. Последняя соединена эфирной связью с фосфорной кислотой.

При гидролизе  $\alpha$ -компонента в жестких условиях отщепляется молекула фосфорной кислоты, в результате чего образуется третий осколок-компонент  $\beta$ .



Строение кобальтосодержащей фракции, которая получила название фактора В, было выяснено лишь в 1955 г.



Это вещество красного цвета, представляет собой витамин  $B_{12}$  (без нуклеотида). При щелочном гидролизе этой фракции было выделено ряд веществ кислого характера, в том числе шестиосновная кислота.

При окислении фактора В были получены соединения, являющиеся производными пироллидина. Раньше существовало мнение, что в основе витамина  $B_{12}$  лежит порфириновая структура, как в гемине крови (наличие пирольных циклов). В настоящее время доказано, что структуру фактора В образуют пироллидиновые циклы. Витамин  $B_{12}$  имеет шесть первичных амидных групп и одну вторичную, связывающую аминопропанольный остаток с остатком пропионовой кислоты кольца Д. Витамин  $B_{12}$  представляет собой диэфир фосфорной кислоты, в котором анион свободной кислотной группы фосфорной кислоты нейтрализован одним положительным зарядом атома кобальта. Этим обуславливается относительная устойчивость фосфорной группировки в витамине  $B_{12}$ .

Кобальт и циангруппа, обнаруженные в составе молекулы витамина  $B_{12}$ , образуют кобальтокоординационный комплекс. К этому выводу пришли на основании того, что при нагревании витамина  $B_{12}$  с соляной или щавелевой кислотой происходит выделение цианистого водорода; в то же время при нагревании его с  $H_2SO_4$  этого не происходит. Известно, что сульфаты имеют весьма слабую тенденцию к образованию координационной связи с кобальтом. Хлориды и оксалаты, наоборот, имеют большую способность к образованию координационной связи с кобальтом и поэтому вытесняют из комплекса другие атомы или группировки, в данном случае CN-группу.

Характер кобальта, как центрального атома комплекса, вытекает из того, что он не способен диссоциировать в водных растворах и осаждаться сероводородом. Тот факт, что CN-группа в молекуле витамина может вытесняться из координационной сферы другими атомами или группами атомов обуславливает возможность существования различных разновидностей витаминов группы  $B_{12}$ .

Так, например, из печеночного экстракта путем хроматографии было выделено две фракции — витамин  $B_{12}$  и витамин  $B_{12b}$ . Позднее витамин  $B_{12b}$  был отождествлен с витамином  $B_{12a}$ , полученным при каталитическом гидрировании или мягком гидролизе витамина  $B_{12}$ . Оказалось, что витамины  $B_{12a}$  и  $B_{12b}$  вместо CN-группы имеют гидроксил. Поэтому они были названы оксикобаламинами. Из культуральной жидкости, где культивируется лучистый грибок (*Streptomyces*

Витамин В<sub>12</sub> — это вещество красного цвета, представляет собой витамин В<sub>12</sub> (без нуклеотида). При щелочном гидролизе этой фракции было выделено ряд веществ кислого характера, в том числе шестиосновная кислота. При окислении фактора В были получены соединения, являющиеся производными пироллидина. Раньше существовало мнение, что в основе витамина В<sub>12</sub> лежит порфириновая структура, как в гемине крови (наличие пирольных циклов). В настоящее время доказано, что структуру фактора В образуют пироллидиновые циклы. Витамин В<sub>12</sub> имеет шесть первичных амидных групп и одну вторичную, связывающую аминопропанольный остаток с остатком пропионовой кислоты кольца Д. Витамин В<sub>12</sub> представляет собой диэфир фосфорной кислоты, в котором анион свободной кислотной группы фосфорной кислоты нейтрализован одним положительным зарядом атома кобальта. Этим обуславливается относительная устойчивость фосфорной группировки в витамине В<sub>12</sub>. Кобальт и циангруппа, обнаруженные в составе молекулы витамина В<sub>12</sub>, образуют кобальтокоординационный комплекс. К этому выводу пришли на основании того, что при нагревании витамина В<sub>12</sub> с соляной или щавелевой кислотой происходит выделение цианистого водорода; в то же время при нагревании его с H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> этого не происходит. Известно, что сульфаты имеют весьма слабую тенденцию к образованию координационной связи с кобальтом. Хлориды и оксалаты, наоборот, имеют большую способность к образованию координационной связи с кобальтом и поэтому вытесняют из комплекса другие атомы или группировки, в данном случае CN-группу. Характер кобальта, как центрального атома комплекса, вытекает из того, что он не способен диссоциировать в водных растворах и осаждаться сероводородом. Тот факт, что CN-группа в молекуле витамина может вытесняться из координационной сферы другими атомами или группами атомов обуславливает возможность существования различных разновидностей витаминов группы В<sub>12</sub>. Так, например, из печеночного экстракта путем хроматографии было выделено две фракции — витамин В<sub>12</sub> и витамин В<sub>12b</sub>. Позднее витамин В<sub>12b</sub> был отождествлен с витамином В<sub>12a</sub>, полученным при каталитическом гидрировании или мягком гидролизе витамина В<sub>12</sub>. Оказалось, что витамины В<sub>12a</sub> и В<sub>12b</sub> вместо CN-группы имеют гидроксил. Поэтому они были названы оксикобаламинами. Из культуральной жидкости, где культивируется лучистый грибок (*Streptomyces*

Количество витамина В<sub>12</sub> в организме человека составляет 1-2 мг. Витамин В<sub>12</sub> содержится в печени, почках, мясе, яйцах, молоке. Витамин В<sub>12</sub> является водорастворимым. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при нагревании. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при окислении. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии света. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии щелочей. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии кислот. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии ферментов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии микроорганизмов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии химических веществ. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии физических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии биологических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии экологических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии социальных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии культуральных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии лабораторных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии промышленных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии военных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии космических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии ядерных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии биологических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии химических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии физических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии биологических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии экологических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии социальных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии культуральных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии лабораторных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии промышленных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии военных факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии космических факторов. Витамин В<sub>12</sub> не разрушается при действии ядерных факторов.

\* 1 микр



griseus), был выделен еще один активный фактор — витамин  $B_{12c}$ . Он содержит нитритную группу (No). Его можно также получить при обработке витамина  $B_{12a}$  и  $B_{12b}$  азотистой кислотой. В связи с этим витамин  $B_{12c}$  называют нитриткобаламином. Соответственно этому витамин  $B_{12}$ , имеющий циа-группу, называют цианкобаламином. Все они обладают витаминной активностью.

По внешнему виду витамин  $B_{12}$  представляет собой игольчатые кристаллы темно-красного цвета, не имеющие ни запаха, ни вкуса. Он хорошо растворяется в воде и спирте. Не растворим в бензоле, хлороформе. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Кристаллы витамина  $B_{12}$  не имеют характерной точки плавления, при температуре  $300-320^\circ$  они начинают плавиться с разложением. При сжигании в остатке обнаруживается кобальт. Содержание кобальта в витамине равно 4,5%.

Количественное содержание витамина  $B_{12}$  определяется спектрофотометрическим и микробиологическим методами. В сухом виде он устойчив. Водные растворы его при pH 4,5—5 могут стерилизоваться при  $100^\circ$  в течение 30 мин. без разрушения. Независимо от pH среды витамин  $B_{12}$  в присутствии окисляющих, восстанавливающих веществ, а также в присутствии солей тяжелых металлов не стоек. В очень кислой среде (например, при pH 2) или в щелочной среде (при pH 9—12) разрушение витамина особенно при нагревании ускоряется. В связи с тем, что витамин  $B_{12}$  быстро поглощается микрофлорой, рекомендуется сохранять его в асептических условиях с добавлением к водным растворам антисептиков (0,5% фенола или 0,3% крезола).

Витамин  $B_{12}$  при хранении его на воздухе поглощает до 12% влаги. Он имеет характерный спектр поглощения, достигающий 548 мμ в ультрафиолете. Выпускается, главным образом, в ампулах по 50, 100, 200, 500 и 1000 микрограмм\* в 1 мл.

В зависимости от концентрации растворов они имеют цвет от розового до красного.

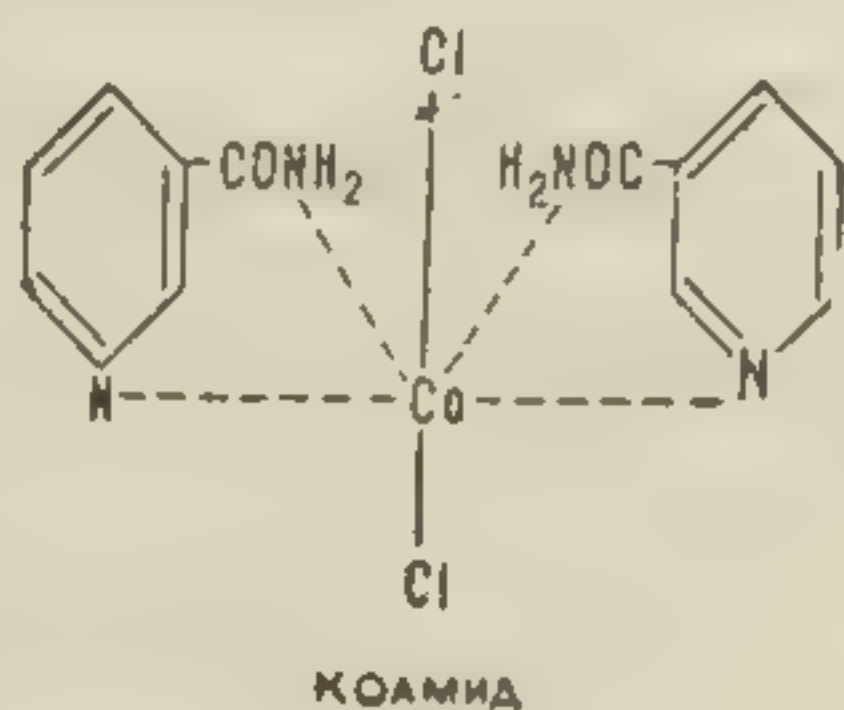
Растворы витамина  $B_{12}$  готовят на физиологическом растворе. Витамин  $B_{12}$  может быть и в виде порошка или таблеток по 25, 100, 500γ в каждой таблетке весом 0,25 г, приготовленных на молочном сахаре.

Кристаллический препарат витамина  $B_{12}$  следует хранить в хорошо закрытых банках, в защищенном от света месте. Ампулы хранят в темном месте.

\* 1 микрограмм (мг) = 0,000 001 г = 1 (гамма).



Учитывая благотворное влияние кобальта в витамине B<sub>12</sub> на проявление физиологической активности, делались попытки получить аналогичные, но более простые препараты с точки зрения химической структуры. В Ташкентском фармацевтическом институте был получен **коамид**, который является комплексным препаратом кобальта и амида никотиновой кислоты.



Молекулярный вес его 374,11, в то время как у витамина B<sub>12</sub> он равен 1300.

Коамид представляет собой порошок сиреневого цвета, горьковатого вкуса. Растворим в воде, плохо растворим в органических растворителях. При температуре свыше 300° плавится с разложением, приобретая темно-синюю окраску. рН 1% водного раствора равен 5,0.

Подлинность препарата определяется: 1) по характерным кристаллам ярко-синего цвета, образующимся при действии на раствор препарата раствором фосфата аммония и последующем нагревании в течение 15—20 мин.; 2) по образованию синего кольца от добавления раствора роданида аммония в изоамиловом спирте.

При смешивании равных объемов 1% раствора коамида с 15% раствором щелочи и кипячении выпадает синий осадок, который на воздухе постепенно буреет (доказательство группы NH<sub>2</sub>).

Количественное содержание может быть установлено аргентометрически с потенциометрическим концом титрования.

Выпускается в виде порошка и ампул по 1 мл 1% водного раствора.

Препарат оказывает действие против некоторых форм анемии.

Хранится в хорошо закупоренных склянках в сухом месте.

\* \*  
\*

ГОРМО

Гормоны  
деств, выраб  
Обычно гормон  
фа, так как ж  
протоков.

Являясь си  
забываются  
тем быстро ра  
веществ и явл  
процессов в о

Классифици  
исхождения и  
моны щитовид  
ипофиза и т  
нов, в которых

По своей  
делены на дв  
и родственны  
пептиды и бе  
за). Вторую  
мые половым

Щитовид  
внутренней  
зы вызывает  
обмена вещ  
т. д. Эти я  
путем введе  
Гормоны  
аминокисл  
из продукт  
видных же  
в Зак. 1326



## ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Гормоны — это группа физиологически активных веществ, вырабатываемых железами внутренней секреции. Обычно гормоны поступают непосредственно в кровь или лимфу, так как железы внутренней секреции не имеют выводных протоков.

Являясь сильнодействующими веществами, гормоны вырабатываются в организме в очень малых количествах и затем быстро разрушаются. Они оказывают влияние на обмен веществ и являются регуляторами важнейших жизненных процессов в организме.

Классифицируются гормоны обычно по месту своего происхождения и физиологическому действию. Например, гормоны щитовидной железы, гормоны надпочечников, гормоны гипофиза и т. д., т. е. по названиям тех секреторных органов, в которых они вырабатываются.

По своей химической природе гормоны могут быть разделены на две группы. В одну группу входят аминокислоты и родственные им соединения (адреналин, тироксин), полипептиды и белки (инсулин, гормоны передней доли гипофиза). Вторую группу гормонов составляют стероиды, выделяемые половыми железами и корой надпочечников.

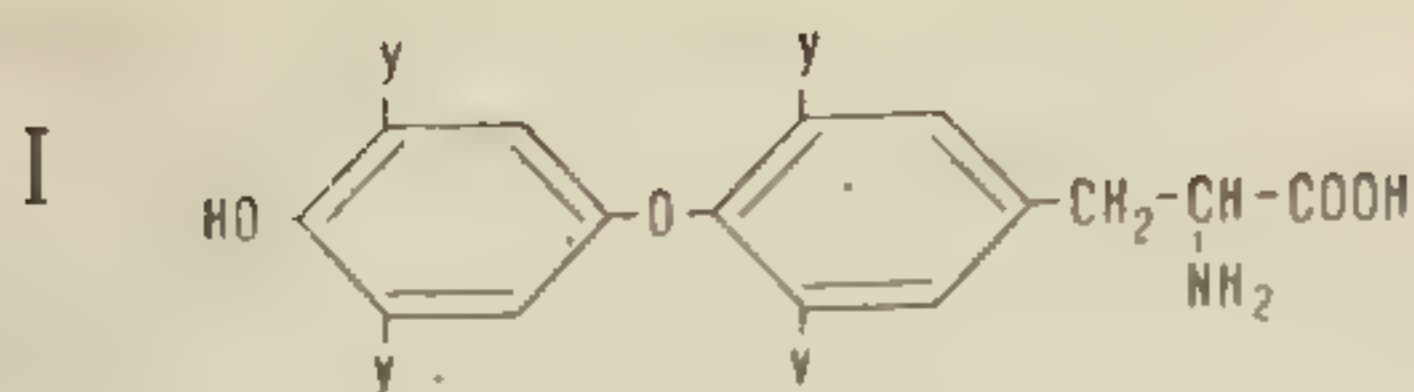
### Гормоны щитовидной железы

#### Тироксин

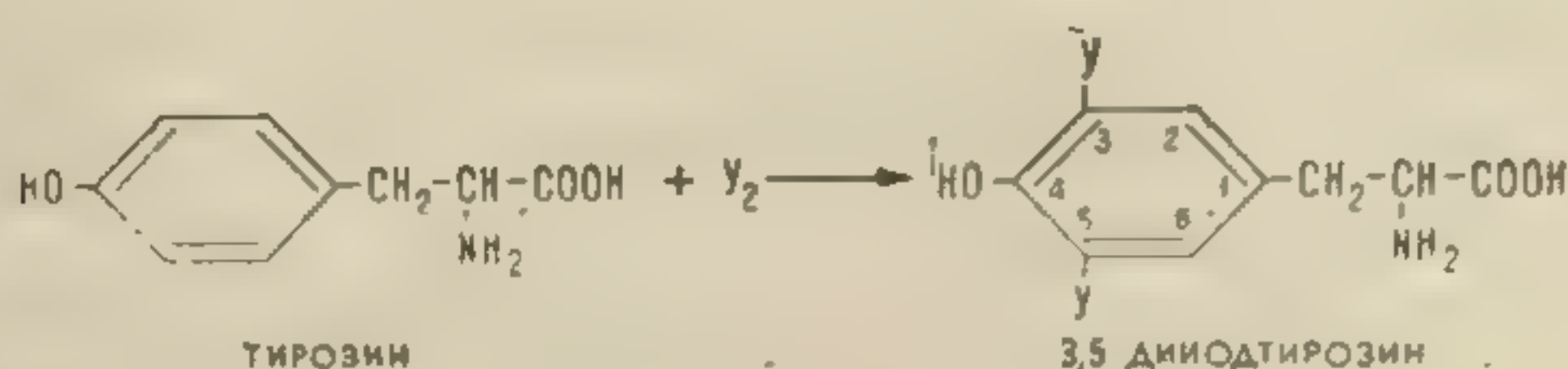
Щитовидная железа является одной из важнейших желез внутренней секреции. Нарушение функции щитовидной железы вызывает тяжелые расстройства в организме: замедление обмена веществ, задержку роста, умственного развития и т. д. Эти явления можно снять или значительно уменьшить путем введения в организм препаратов щитовидной железы.

Гормоном щитовидной железы является йодированная аминокислота — тироксин (I). Это вещество было выделено из продуктов гидролиза, высушенных и обезжиренных щитовидных желез убойного скота.

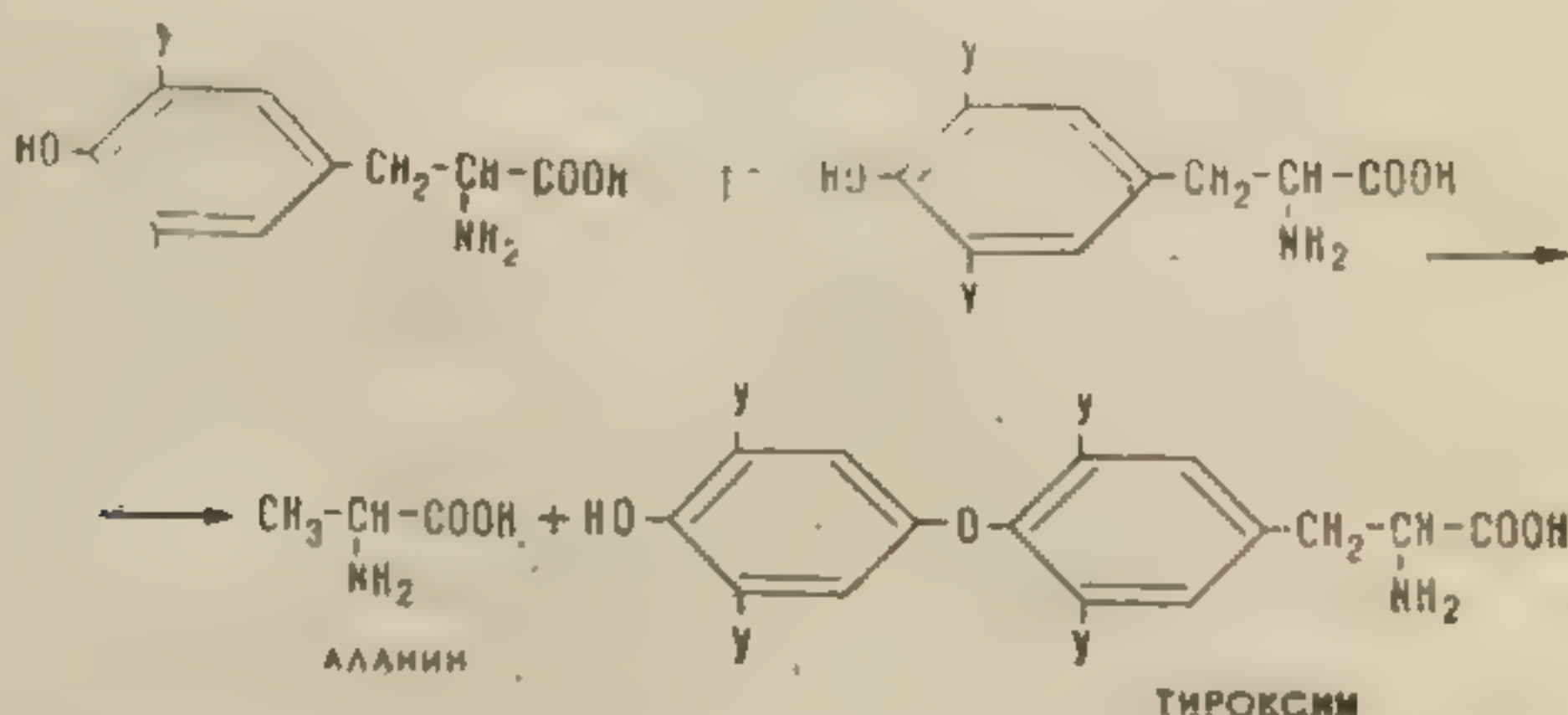




Образование тироксина в щитовидной железе, т. е. биологический синтез его происходит путем йодирования аминокислоты тирозина. Сначала получается диiodтирозин.



Затем 2 молекулы диiodтирозина конденсируются с образованием тироксина.



Иод, необходимый для синтеза тироксина, всегда находится в организме, так как человек получает его в виде йодистых солей с питьевой водой, а также с различными пищевыми продуктами.

В настоящее время тироксин получается синтетически, причем синтетический продукт полностью тождественен природному.

Препаратом тироксина является тиреоидин (Thyreoidinum) — аморфный порошок желтовато-серого цвета со слабым специфичным запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях.

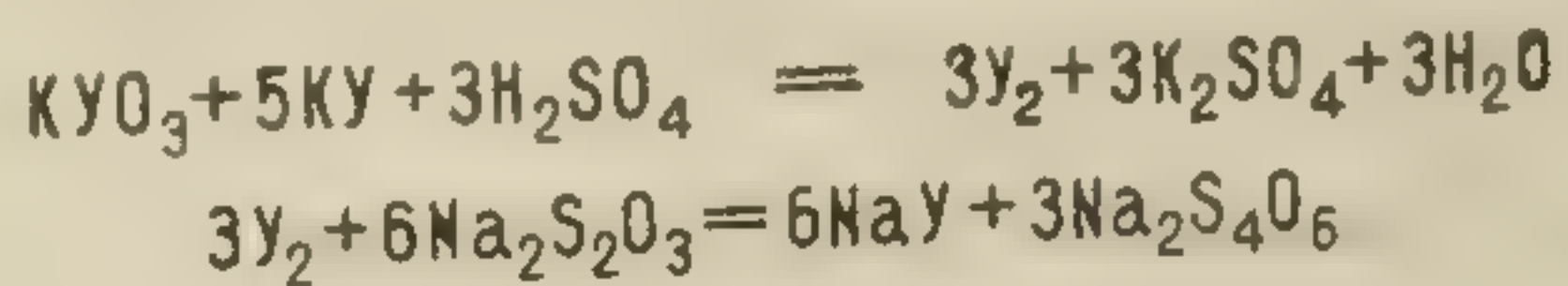


Как видно из формулы тироксина, йод здесь связан неионогенно, поэтому для обнаружения его в препарате последний минерализуют путем сплавления с содой и селитрой (смесь для спекания). При этом йод переходит в ионогенное состояние (NaJ), где он может быть обнаружен двояким путем: с  $\text{AgNO}_3$  по образованию желтого осадка ( $\text{J}^1$ ) или окислением (хлорамином, хлорной водой) с последующим прибавлением хлороформа, который окрашивается в красно-фиолетовый цвет ( $\text{J}_2$ ).

В молекуле тироксина имеется фенольный гидроксил, который может быть обнаружен с  $\text{FeCl}_3$ . За счет фенольного гидроксила и карбоксильной группы тироксин обладает кислотными свойствами и поэтому способен растворяться в щелочах и карбонатах с образованием солей.

Ценность препарата определяется количеством содержания органически связанного йода, который определяется после минерализации методом йодометрии.

Навеску тиреоидина прокаливают со смесью селитры и поташа, органическая часть молекулы сгорает, а йод тироксина превращается в йодид. Затем добавляют окислитель ( $\text{KMnO}_4$ , бромную воду), который окисляет йодид до йодата. Полученный йодат ( $\text{KIO}_3$ ) взаимодействует с прибавленным йодидом ( $\text{KI}$ ), выделяя йод, который оттитровывается тиосульфатом натрия.



Содержание йода в препарате должно быть от 0,17 до 0,23%. В нем не должно быть белков и минерального йода. Тиреоидин применяется для стимуляции общего обмена веществ и при всех явлениях, связанных с гипотиреозом; назначается внутрь в виде порошка и таблеток по 0,1 и 0,2. Хранить препарат следует в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Срок хранения 3 года; относится к списку Б.

### Гормоны паращитовидных желез

#### Паратиреоидин (*Parathyroidinum*)

Не менее важное значение для организма имеет гормон паращитовидных (околощитовидных) желез—паратиреоидин. При удалении паращитовидных желез или нарушении их



функции развивается повышенная возбудимость нервной системы, в результате чего появляются судороги и припадки.

Химическое строение этого гормона до сих пор не выяснено. Предполагают, что действующим началом экстракта паращитовидных желез является вещество, близкое к белкам.

Паратиреоидин является водным раствором гормональных веществ околощитовидных желез. Для консервации препарата добавляют 0,3% раствор трикрезола.

По физическим свойствам представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость бурого цвета, кислой реакции (рН 2—3).

Подлинность препарата устанавливается добавлением смеси уксусной кислоты и ацетата натрия, при этом выпадает осадок светло-коричневого цвета. При добавлении к препарату пикриновой кислоты выпадет осадок светло-желтого цвета.

Паратиреоидин обладает способностью повышать содержание кальция в крови. Поэтому биологическую активность препарата устанавливают по его свойству повышать содержание кальция в крови и выражают в единицах действия. 1 мл препарата содержит 20 ЕД.

Применяется подкожно и внутримышечно. Выпускается в ампулах по 1 мл. При повышенном содержании кальция в крови препарат противопоказан. Срок годности 2 года.

## Гормоны поджелудочной железы

## Инсулин (Insulinum)

Инсулин является гормоном, который вырабатывается островками Лангерганса поджелудочной железы.

По латыни *insula* означает остров, откуда и произошло название инсулин.

Этот гормон оказывает большое влияние на углеводный обмен организма. При введении инсулина в кровь резко снижается содержание сахара в крови. Применяется при лечении сахарного диабета.

По химической природе инсулин представляет собой высокомолекулярное соединение белкового характера. Молекулярный вес его равен 6000. Химическая структура инсулина установлена в 1952 г. Заингером и Таппи. Это первый белок, строение которого установлено окончательно. Согласно утверждения данных авторов молекула инсулина состоит из

В ДЕТСКОМ  
МИНУСТРЕ  
И ТЫ СОСТАВ  
СООТВЕТСТВ  
ЗНАЮ СТОДУ

B

1. Фенилаланин
2. Валин
3. Аспарагин
4. Глутаминовая
5. Гистидин
6. Лейцин
7. Цистеин
8. Глицин
9. Серин
10. Гистидин
11. Лейцин
12. Валин
13. Глутаминовая
14. Аланин
15. Лейцин
16. Тирозин
17. Лейцин
18. Валин
19. Цистеин
20. Глицин
21. Глутаминовая
22. Аргинин
23. Глицин
24. Фенилаланин
25. Фенилаланин
26. Тирозин
27. Треонин
28. Пролин
29. Лизин
30. Аланин

Ввиду больш  
на, структур  
для возможн  
яются аминки  
ых мостика,



двух пептидных цепей А и В, соединенных двумя дисульфидными мостиками. Пептидная цепь А состоит из 21 аминокислотных остатков, а цепь В — 30 аминокислотных остатков. Соответственно этому схема молекулы инсулина\* представлена следующим образом:

В		А
1. Фенилаланин		1. Глицин
2. Валин		2. Изолейцин
3. Аспарагин		3. Валин
4. Глутаминовая к-та		4. Глутаминовая к-та
5. Гистидин		5. Глутаминовая к-та
6. Лейцин		6. Цистеин
7. Цистеин ————— S ————— S —————		7. Цистеин
8. Глицин		8. Аланин
9. Серин		9. Серин
10. Гистидин		10. Валин
11. Лейцин		11. Цистеин
12. Валин		12. Серин
13. Глутаминовая к-та		13. Лейцин
14. Аланин		14. Тирозин
15. Лейцин		15. Глутаминовая к-та
16. Тирозин		16. Лейцин
17. Лейцин		17. Глутаминовая к-та
18. Валин		18. Аспарагин
19. Цистеин ————— S ————— S —————		19. Тирозин
20. Глицин		20. Цистеин
21. Глутаминовая к-та		21. Аспарагин
22. Аргинин		
23. Глицин		
24. Фенилаланин		
25. Фенилаланин		
26. Тирозин		
27. Треонин		
28. Пролин		
29. Лизин		
30. Аланин		

\* Ввиду большого количества аминокислот, составляющих формулу инсулина, структурное написание его химической формулы не представляется возможным, поэтому формула инсулина дана схематично (перечисляются аминокислоты, входящие в состав его молекулы и два дисульфидных мостика, соединяющих соответствующие аминокислоты).



Инсулин получают путем экстракции поджелудочных желез убойного скота. В чистом виде это кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и спирте.

Для медицинской практики растворы готовят путем разведения кристаллического инсулина в воде, подкисленной соляной кислотой.

Для консервации к раствору инсулина добавляют 0,3% раствора трикрезола. Раствор инсулина представляет собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватого цвета жидкость кислой реакции (рН 2—3) с запахом консерванта.

Для обнаружения подлинности инсулина может служить реакция образования хлопьевидного осадка при добавлении к инсулину по каплям очень разбавленного раствора едкой щелочи. При последующем подкислении осадок растворяется.

Инсулин легко разрушается под влиянием пищеварительных ферментов, что делает невозможным применение его per os. Вводят инсулин под кожу или внутримышечно.

Дозируется инсулин в международных единицах. 1 МЕ = 0,045 мг кристаллического инсулина. Выпускается в стерильных флаконах, закрытых резиновыми колпачками по 5 и 10 мл, 1 мл жидкости соответствует 20 или 40 МЕ. Препарат сохраняет свою активность в течение 1—1½ лет при хранении его в прохладном, темном месте.

Как известно, однократная доза инсулина действует в течение 6—8 часов, поэтому вводить под кожу его надо не менее 2—3 раз в сутки. Это составляет большое неудобство для больного, в связи с чем были получены препараты инсулина с удлинненным действием.

К таким препаратам относятся:

1. Гистон-цинк-инсулин, который представляет собой смесь, состоящую из инсулина с определенным числом единиц действия, сульфата цинка и гистона — вещества, добываемого из телячей зобной железы. В эту смесь добавляется двузамещенный фосфат натрия в таком количестве, чтобы рН среды установилась до 6—6,8. В качестве консерванта добавляется 0,3% раствор трикрезола.

По внешнему виду это бесцветная прозрачная жидкость, в которой при стоянии на дне флакона иногда выпадает слегка желтоватого цвета осадок.

2. Трипротамин-цинк-инсулин. Основной составной частью этого препарата является трипротамин — веще-



ство, полученное из молок осетра, содержащих зрелые сперматозоиды.

В состав этого препарата входят: инсулин,  $ZnCl_2$ , трипро-тамин, глюкоза,  $Na_2HPO_4$  и трикрезол в качестве консерванта. Все эти вещества берутся в строго-определенных количествах.

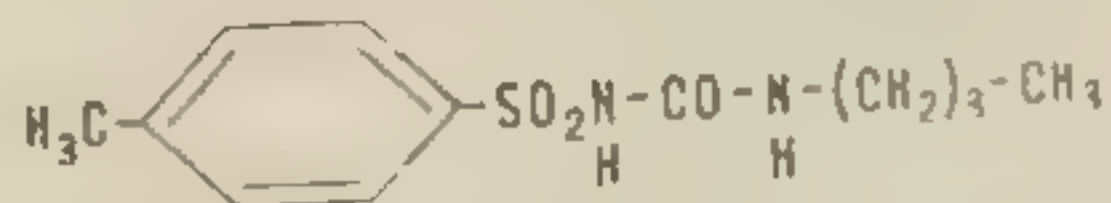
рН этого раствора должно быть 6,9—7,1. По внешнему виду — это бесцветная или слегка желтоватого цвета суспензия. Активность препарата определяется биологическим методом. Выпускается во флаконах по 5 мл. Хранится в прохладном, темном месте. Относится к списку Б.

В последнее время для лечения сахарного диабета стали применяться синтетические препараты, которые могут применяться и *per os*. К ним относятся бутамид, надизан и др.

Бутамид (Butamidum) по химической природе близок к сульфаниламидным препаратам с той лишь разницей, что в 4-м положении бензольного ядра отсутствует характерная для сульфонамидов аминогруппа. По этой причине бутамид не обладает антибактериальным действием, присущим сульфонидам.

$H^1$  (p-МЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛ) =

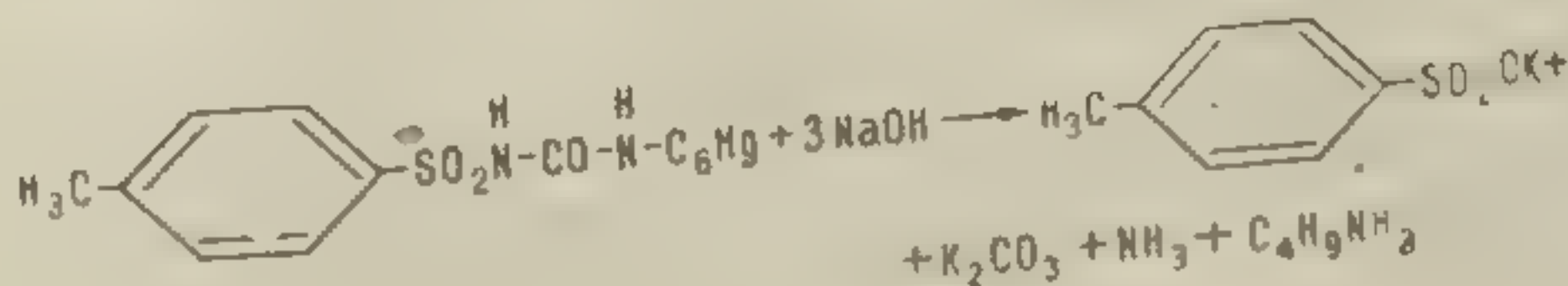
$H^2H$  = БУТАМОЧЕВИНА



Он обладает способностью понижать содержание сахара в крови и поэтому может применяться взамен инсулина или в сочетании с ним.

По внешнему виду — это белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде. Растворяется в спирте, а также в щелочах с образованием хорошо растворимых солей.

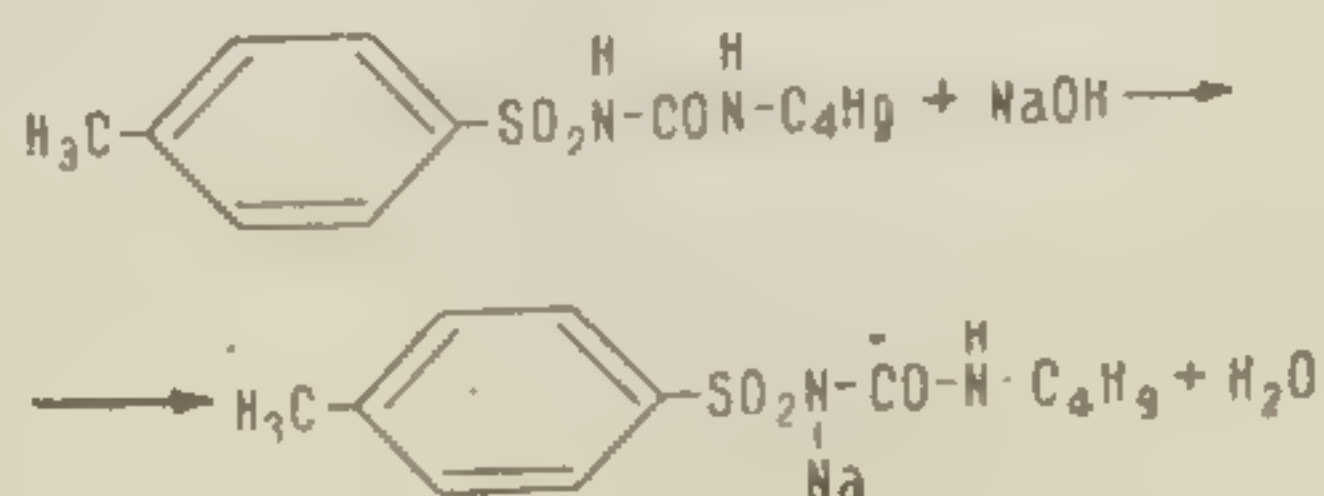
Подлинность препарата определяется по образованию бутиламина, имеющего характерный запах. Для этого препарат кипятят с разведенной серной кислотой, после чего добавляют раствор едкого натра. При этом на поверхности жидкости появляется характерная жирная капля бутиламина.





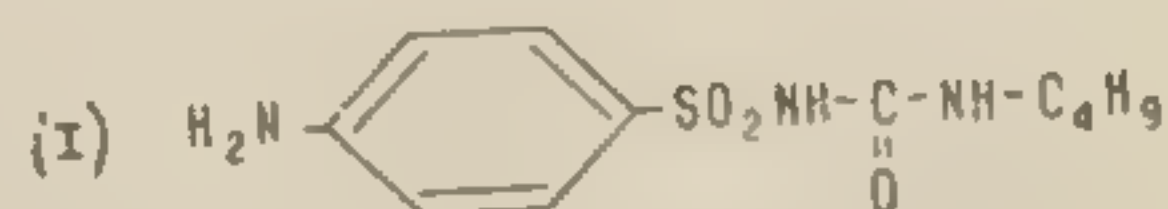
Сульфогруппа определяется окислением ее до сульфата, который с хлоридом бария выделяет белый осадок сульфата бария.

Количественное содержание препарата определяется методом нейтрализации (за счет кислых свойств сульфамидной группы).



Выпускается в порошках и таблетках по 0,5 г. Хранить следует в хорошо закупоренных банках, в сухом, защищенном от света месте. Относится к списку Б.

Близким к бутамиду по химической природе и противо-диабетическому действию является препарат надизан (I), выпускаемый за рубежом.



Надизан относится к группе сульфонамидных препаратов и сохраняет все характерные для них функциональные группы. Поэтому, он подобно сульфаниламидам обладает анти-бактериальной активностью, может подвергаться ацетилированию.

Подлинность и количественное содержание препарата могут быть установлены реакциями и методами, характерными для сульфонамидных препаратов.

### Гормоны гипофиза

Гипофиз, как придаток мозга, несмотря на свои весьма малые размеры (вес его не превышает 0,7 г), имеет исключительно важное значение для организма.

Железа вырабатывает целый ряд необходимых для жизнедеятельности организма гормонов. В случае нарушения функции гипофиза, изменяется деятельность и других желез внутренней секреции. Гормоны гипофиза влияют на деятельность кортикотропного гормона, выделяемого из надкорково-



го слоя надпочечников. Здесь же находится тиреотропный гормон, который также регулируется действием гипофиза.

Различные части гипофиза вырабатывают совершенно различные гормоны. Так, различают гормоны передней доли гипофиза, средней и задней доли.

Передняя доля гипофиза продуцирует адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует выделение стероидных гормонов корой надпочечников. В настоящее время установлено, что АКТГ является веществом белкового характера, состоящим из 39 аминокислотных остатков. Строение его установлено Беллом, Ли и Уайтом в 1954 г.

АКТГ представляет собой белый порошок, который хорошо растворим в воде. Готовят для инъекций *extempore* путем растворения лиофилизированного порошка в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. рН раствора 3,0—3,5. Подлинность и активность препарата определяются биологическим путем. Проводят также испытание на стерильность и токсичность.

Хранят препарат в стеклянных флаконах, закупоренных резиновыми пробками и металлическими колпачками, в защищенном от света месте при температуре до 10°.

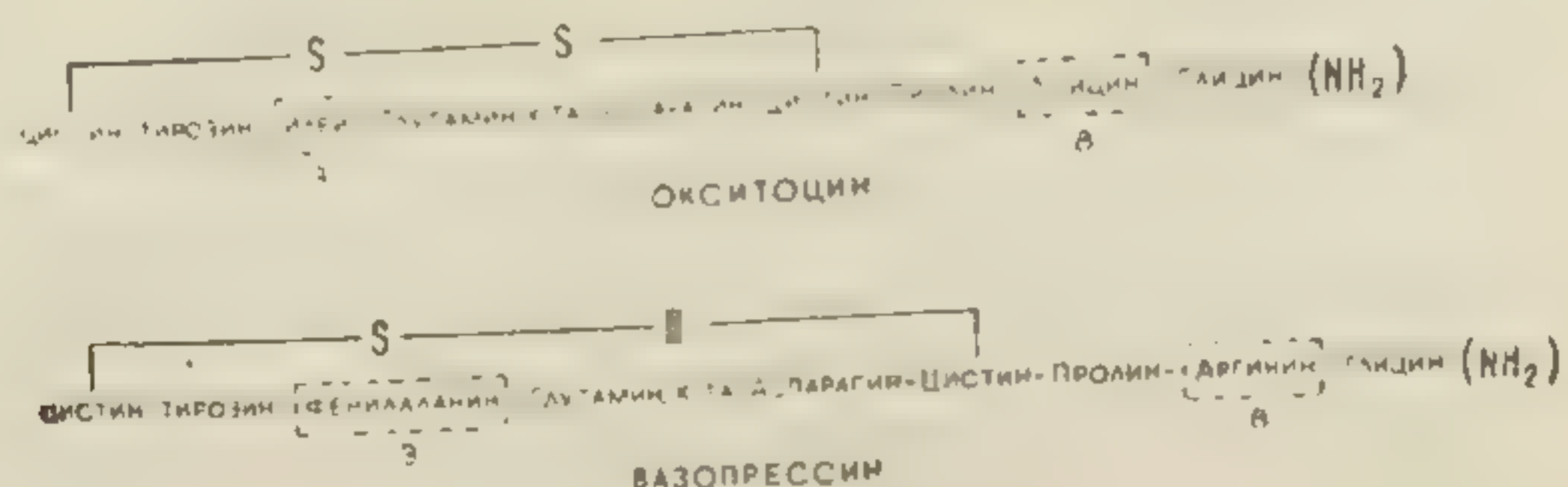
Средняя доля гипофиза вырабатывает гормоны — интермедины, которые оказывают влияние на деятельность пигментных клеток. Белковая природа и химическая структура интермединов установлена Ли и Гаррисом. Это белый аморфный порошок без запаха и вкуса, растворимый в воде.

Активность его определяется биологическим методом. 1 ЕД содержит 0,05—0,1 мг препарата. Применяется в глазной практике для повышения остроты зрения. Применяют в виде 5% растворов, которые готовятся *extempore*. Выпускается во флаконах из темного стекла по 1—2—3 г. Хранят в прохладном темном месте.

Задняя доля гипофиза вырабатывает гормоны, регулирующие кровяное давление. Одним из препаратов задней доли гипофиза является питуитрин, который представляет собой смесь отдельных гормонов задней доли гипофиза. Наиболее изученными из этих гормонов являются вазопрессин и окситоцин. Химическое строение этих гормонов установлено в 1950—1951 гг. дю-Виньо. И тот и другой гормон представляют собой вещества белкового характера, состоящие из 9 аминокислотных остатков, имеющих дисульфидный мостик. Отличаются эти два гормона лишь



характером третьего и восьмого аминокислотных остатков. Строение вазопрессина и окситоцина подтверждено синтезом.



Вазопрессин повышает кровяное давление, окситоцин усиливает тонус гладкой мускулатуры, особенно мускулатуры беременной матки. Препараты окситоцина находят широкое применение в акушерской практике.

Питуитрин бывает жидкий и сухой. Питуитрин жидкий изготавливается путем водной экстракции задней доли гипофизов убойного скота и содержит сумму находящихся в железе гормонов.

По внешнему виду это бесцветная жидкость кислой реакции (рН 3—4). Для консервации добавляется 0,3% раствор фенола.

Активность препарата устанавливается биологическим методом.

Применяется в акушерской практике. Вводят подкожно и внутримышечно. Выпускается в ампулах по 1 мл. Относится к списку Б.

Сухой питуитрин (адиурекрин) представляет собой мелкий порошок сероватого цвета, нерастворимый в воде. Обладает антидиуретическим действием. Выпускается в виде порошка. Вводится в полость носа путем легкого вдыхания. Хранить следует в сухом, прохладном месте. Относится к списку Б.

### Гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды)

Первым гормоном, который был выделен из надпочечников является адреналин. Его открыл Цибульский в 1895 г. Долгое время считали, что адреналин является единственным гормоном надпочечников. Но, как затем оказалось, в надпочечниках имеют место два типа гормонов, вырабатываемых их различными слоями.

Надпочечная железа имеет два слоя: корковый — желтоватого цвета и мозговой слой, имеющий более темную окрас-



ку. Гормоны этих двух слоев по химическому строению и физиологическому действию на организм резко отличаются друг от друга.

Мозговая часть надпочечников выделяет адреналин, а корковый слой — около 40 гормональных веществ, действующих по двум направлениям: одна группа из них (минералокортикостероиды) регулирует водно-электролитный обмен в организме; другая группа (глюкокортикостероиды или глюкопротеинокортикостероиды) регулирует углеводный и белковый обмен.

Гормоны коркового слоя надпочечников влияют на сопротивляемость организма к шокowому состоянию, низким температурам, кислородному голоданию на больших высотах. Они играют важную роль в поддержании определенного соотношения между ионами калия и натрия в организме.

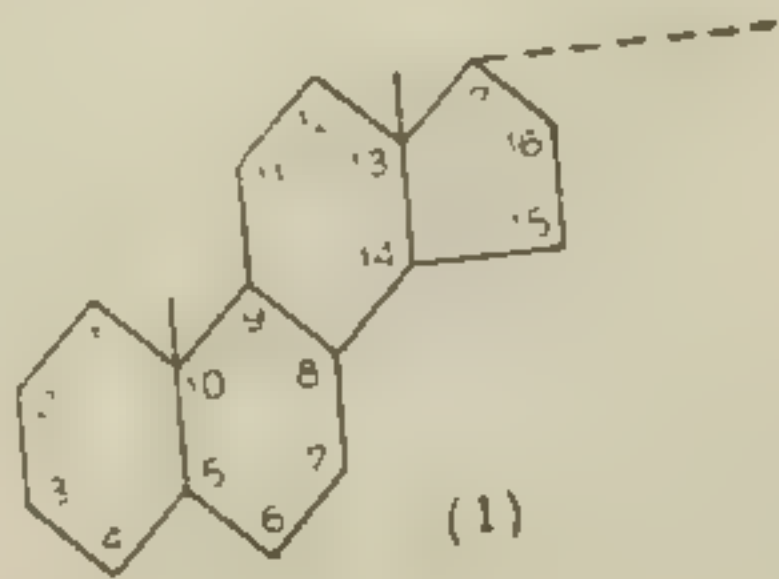
Для выделения гормонов из надпочечников их экстрагируют ацетоном или 80% спиртом. При этом белки денатурируются. Затем растворитель отгоняется, а водный экстракт обрабатывается петролейным эфиром, куда переходят все жиры.

В водном слое остается адреналин и кортикостероиды. Чтобы их разделить водный слой экстрагируется дихлорэтаном, куда переходят кортикостероиды. Адреналин не растворяется в дихлорэтane и остается в водном слое.

С целью очистки к дихлорэтановому раствору добавляюг метиловый спирт и петролейный эфир, затем смесь обрабатывается содой, после чего кортикостероиды получают в виде твердого экстракта.

Однако метод выделения гормонов из природных источников очень невыгоден в виду малого выхода чистого вещества. Так, из 450 кг надпочечников получается всего лишь 9 г твердого экстракта, что соответствует 2,5 г чистого вещества. Поэтому, в настоящее время препараты гормонов надпочечников стали получать исключительно синтетически.

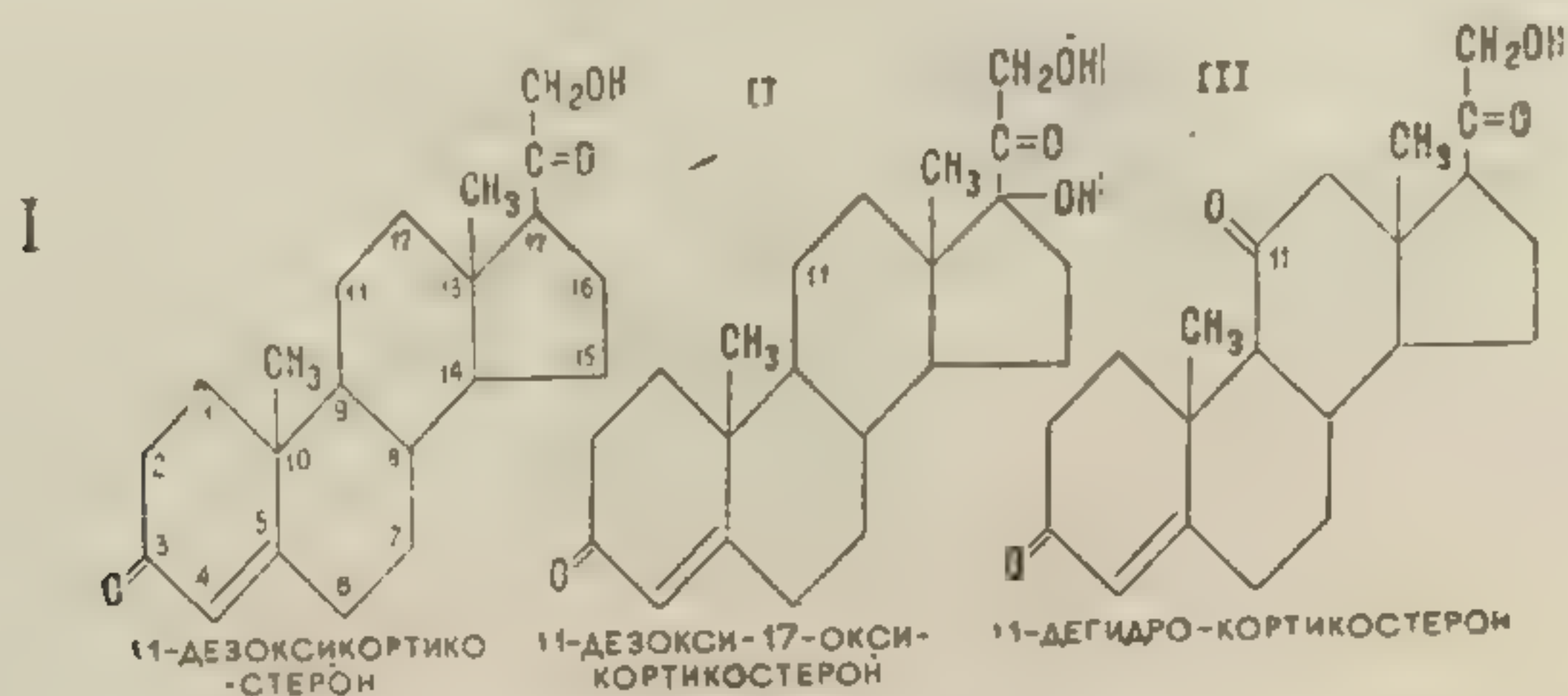
Химическая структура гормонов коркового слоя надпочечников в настоящее время хорошо изучена. В ее основе лежит стероидный цикл (I).



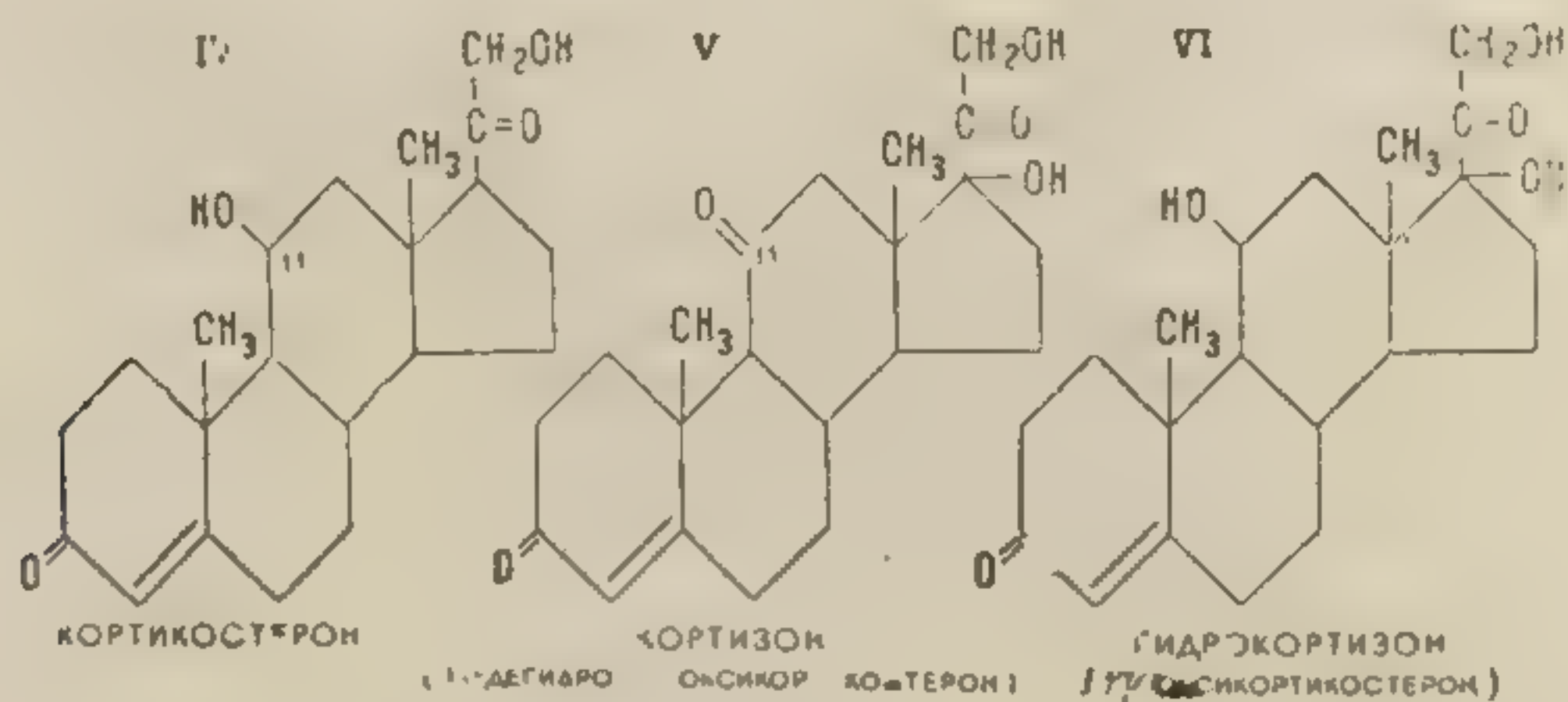


Эти гормоны являются кетопроизводными цикlopента-пергидрофенантрена и близки по строению к холестерину. Во время активной секреторной деятельности коры надпочечников, содержание холестерина в них значительно уменьшается. На основании этого предполагают, что холестерин является биологическим предшественником, из которого образуются гормоны коры надпочечников.

Важнейшими представителями минералокортикостероидов являются (I, II, III):



Из глюкокортикостероидов наибольшее значение имеют (IV, V, VI):



Как видно из формул, у всех гормонов имеется одна двойная связь в 4—5-м положении стероидного цикла. Имеются угловые связи в 10-м и 13-м положениях. В 17-м положении у всех кортикостероидов есть лабильная диоксиацетонная или  $\alpha$ -кетольная группировка, благодаря которой все кортикостероиды обладают большой восстановительной способностью. За счет первично-спиртовой группы кортикостероиды способны образовывать эфиры, из которых наибольшее распространение получили ацетаты.

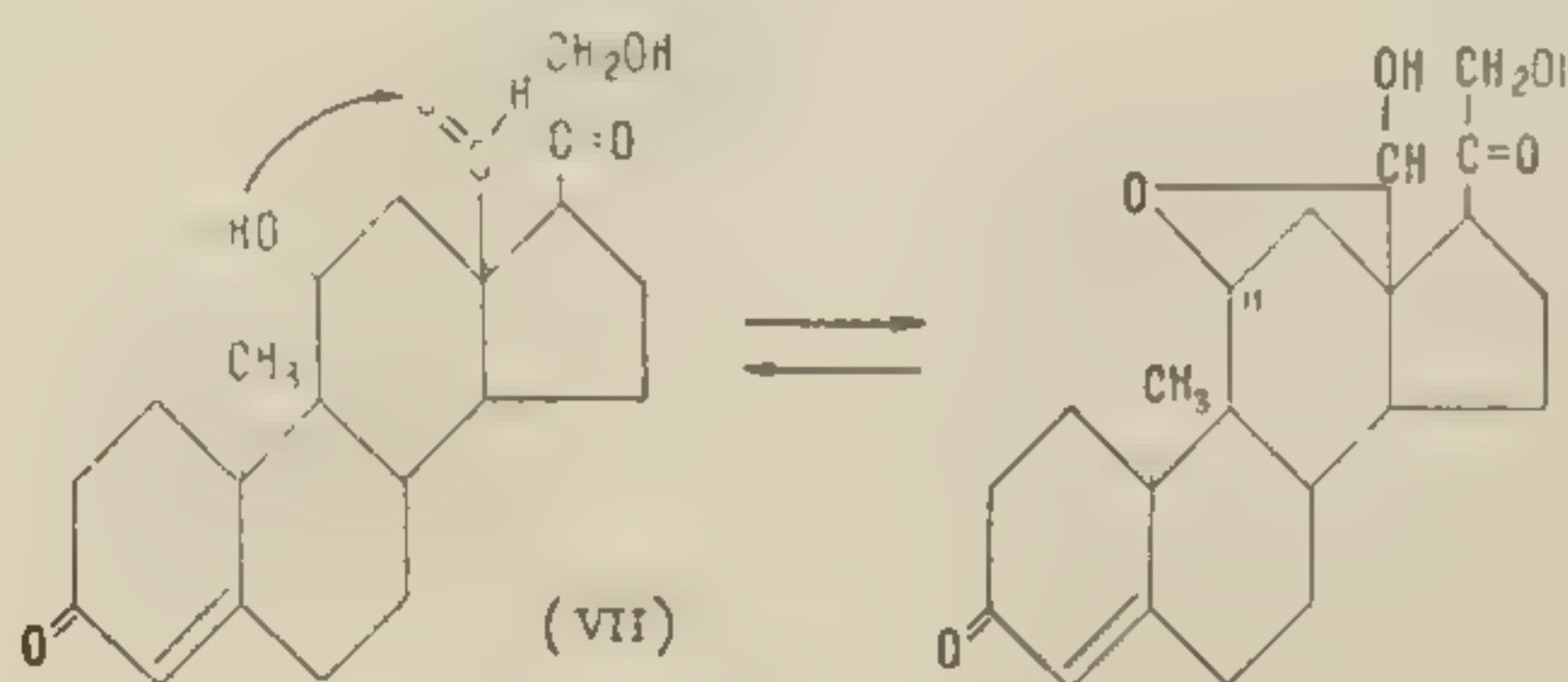
По мере приближения структур к соединению IV идет нарастание свойств к регулированию глюкoпротейнового об-



мена и с VI соединения в обратном направлении — нарастание свойств к регулированию минерального обмена.

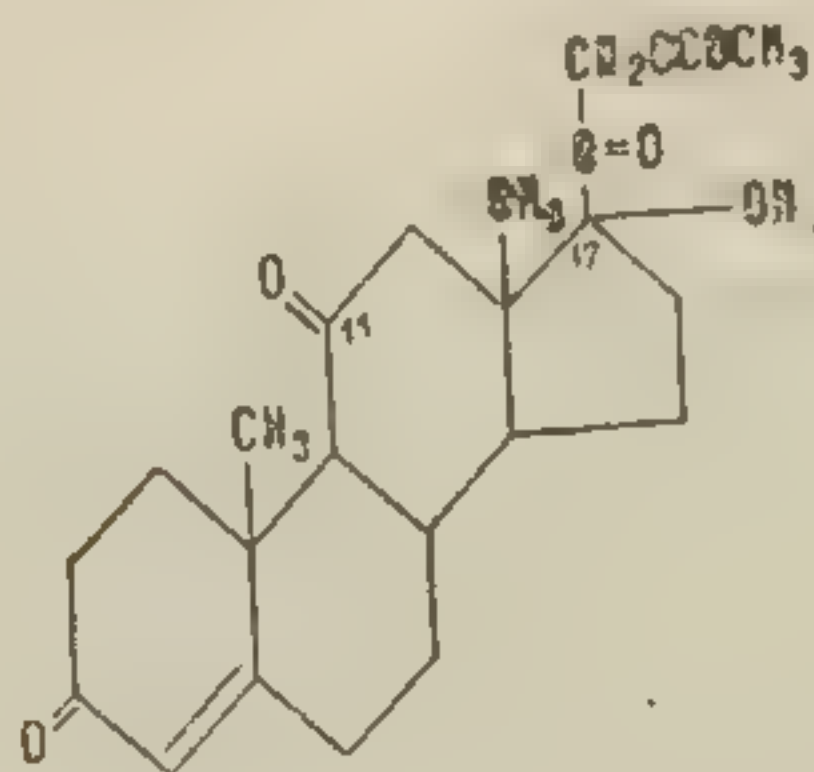
Основным представителем минералокортикостероидов является дезоксикортикостерон. Соединения этой группы гормонов высоко активны в отношении регулирования минерального обмена, особенно натрия и калия, и сравнительно мало влияют на углеводный и белковый обмен.

Основным представителем глюкокортикостероидов является кортизон. Эта группа гормонов активно влияет на углеводный и белковый обмен и менее активна в отношении водного и солевого обмена. В последние годы из коры надпочечников выделен новый минералокортикостероид — альдостерон (VII).



По химической структуре альдостерон близок к кортистерону с той лишь разницей, что в 13-м положении он имеет альдегидную группу вместо метильной. Альдостерон, примерно, в 100 раз активнее дезоксикортикостерона и в то же время в какой-то степени влияет и на углеводный обмен.

### Кортизон ацетат (Cortisoni acetat) (11-дегидро-17-оксикортикостерон-21-ацетат)



В настоящее время кортизон получается синтетическим путем. Трудность получения кортизона заключается в том,



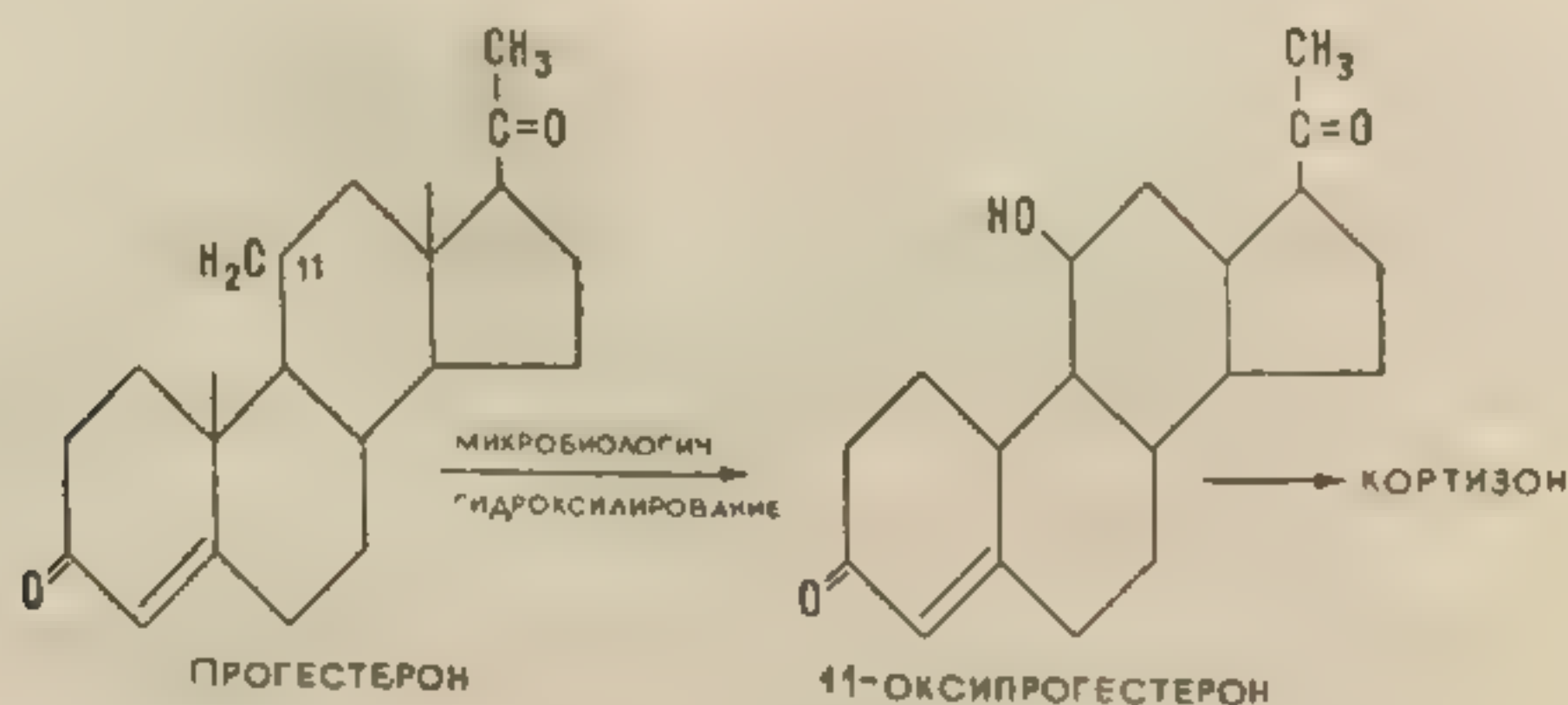
что в природе нет практически доступных стероидных соединений, которые содержали бы кислородную функцию в 11-м положении стероидного цикла, как это имеет место в молекуле кортизона. Поэтому, для получения таких веществ прикуле кортизона. Поэтому, для получения таких веществ приходится либо «перемещать» кислород из положения 12 (желчные кислоты) в положение 11 или заново вводить его.

Оба эти процесса довольно трудоемки, требуют применения ряда дефицитных и опасных в обращении веществ и дают при этом сравнительно низкие выходы необходимых продуктов.

В дальнейшем было установлено, что ряд плесневых грибов из рода *Aspergillus* и *Rhizopus* способны вводить гидроксильную группу в 11 положение стероидного цикла.

Так, Петерсону Д. и сотр. удалось при помощи грибка *Rhizopus nigricans* превратить прогестерон в 11- $\alpha$ -оксипрогестерон с довольно высоким выходом.

Это открытие сыграло большую роль в деле развития промышленного синтеза кортизона. Задача сводилась к получению дешевого и более доступного прогестерона, который микробиологически легко превращается в 11- $\alpha$ -оксипрогестерон, а последний в кортизон ацетат.



Работа по изысканию метода получения более доступного и дешевого прогестерона интенсивно проводилась во ВНИХФИ в лаборатории синтеза природных гормонов. Результатом этой работы явился метод получения кортизон-ацетата через прогестерон, полученного из соласодина.

Соласодин представляет собой аглюкон глюкоалкалоида из паслена птичьего (*Solanum oviculare*) семейства пасленовых.

Из листьев этого растения после гидролиза получается

Этот метод  
можно использовать

При микро-  
11, 17 и 20-  
4 стадии.

Выход  
методу В  
Этот метод  
биологический  
кортизон  
химический  
применен  
большого

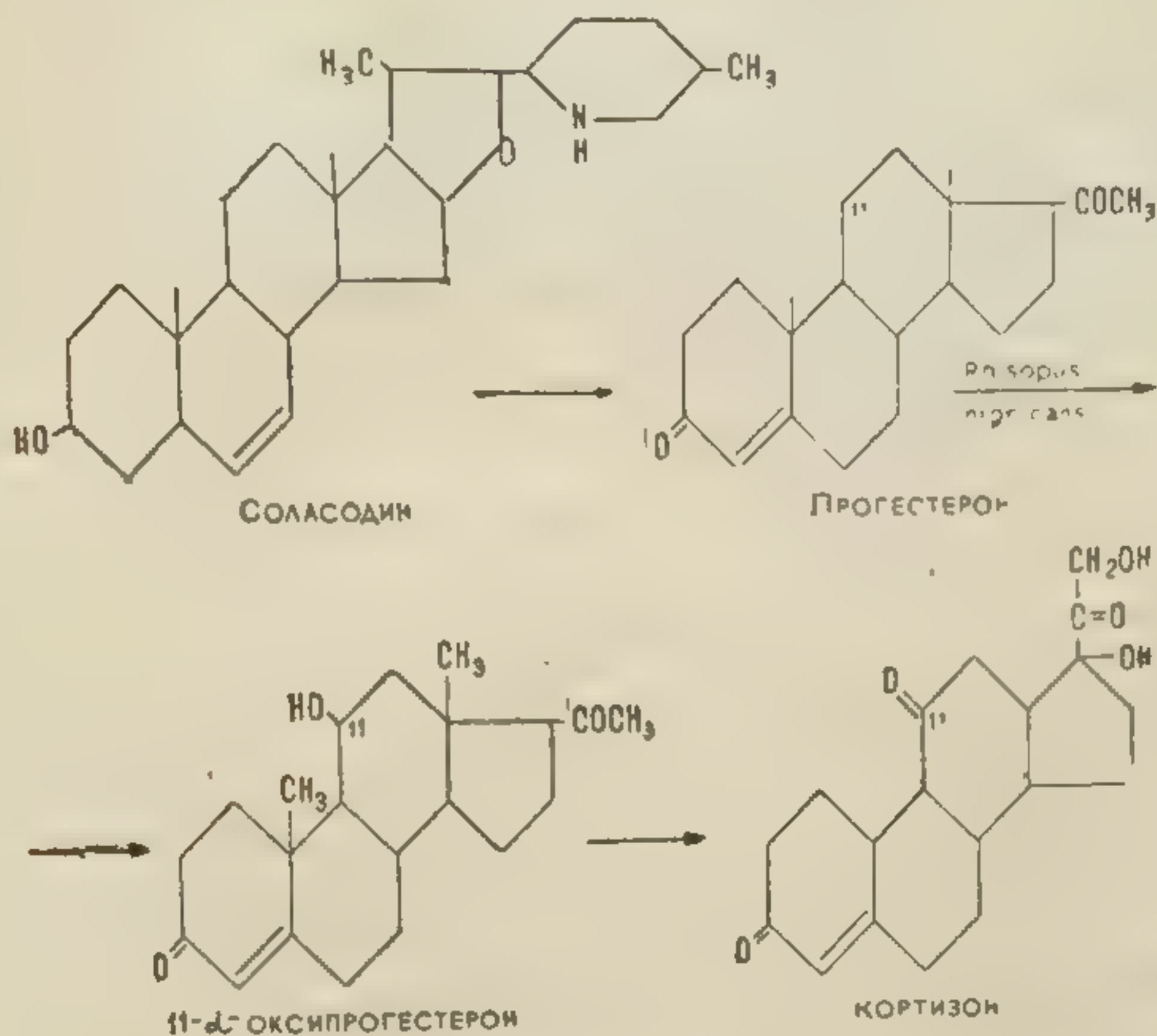
По вы-  
бой бел-  
нераство-  
ацетоне,  
ления —

Под  
реакция

1. К  
свежепр-  
на водян-  
желтая



агликон соласодина. Схематично синтез кортизона из соласодина может быть представлен следующим образом:



При микробиологическом введении гидроксила в положении 11, 17 и 21 удастся осуществить синтез кортизона только в 4 стадии и без каких-либо дефицитных реактивов.

Выход прогестерона из соласодина по разработанному методу ВНИХФИ составляет около 30% от теоретического. Этот метод синтеза имеет большие перспективы, ибо микробиологическое гидроксирование упрощает производство кортизона (сокращение стадий синтеза до 4), в то время, как химические методы синтеза неудобны многостадийностью, применением опасных для работы веществ и использованием большого количества растворителей.

По внешнему виду кортизон-ацетат представляет собой белый кристаллический порошок с желтоватым оттенком, нерастворимый в воде, плохо растворим в спирте, трудно в ацетоне, легко растворим в хлороформе. Температура плавления — 235—245° с разложением.

Подлинность препарата определяется следующими реакциями:

1. К раствору кортизона в метиловом спирте добавляют свежеприготовленный сульфат фенилгидразина и нагревают на водяной бане. Через несколько минут появляется ярко-желтая окраска.



Эта реакция специфична для соединений с диоксиацетоновой боковой цепью и в частности для 17,21-дигидрокси-20-кетостероидов.

2. Проводится реакция на ацетильную группу. Для этого кортизон ацетат омыляют спиртовым раствором щелочи, а затем после охлаждения добавляют  $H_2SO_4$ . После легкого нагревания обнаруживается запах этилацетата. Определяется удельный показатель поглощения. Коэффициент экстинкции кортизона-ацетата вычисляют по формуле:

$$E_{\frac{1\%}{1\text{ см}}} = \frac{D}{1 \cdot C},$$

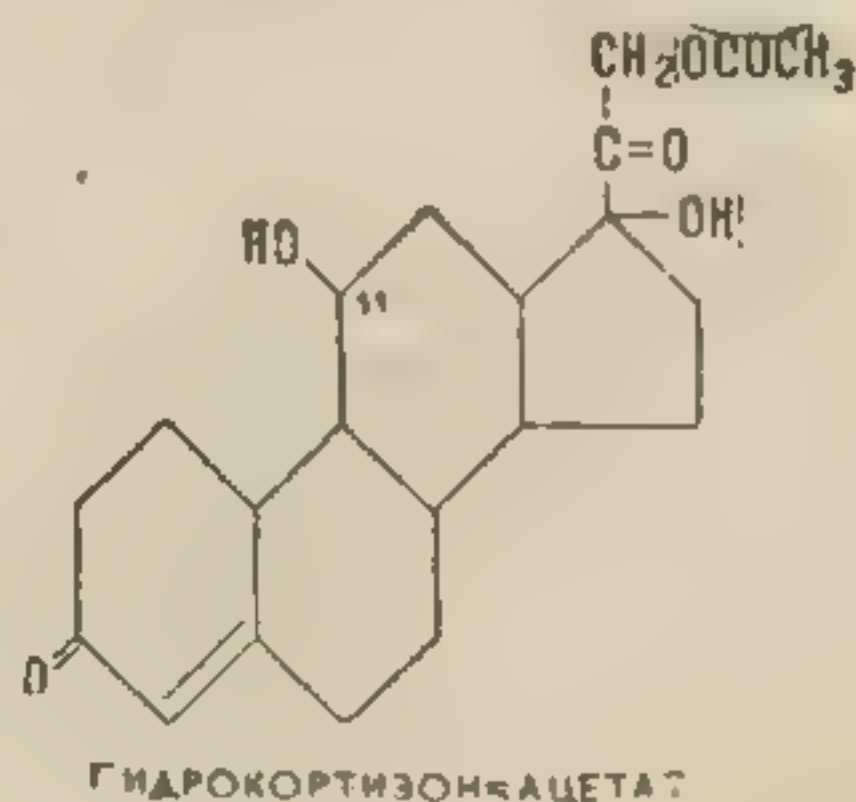
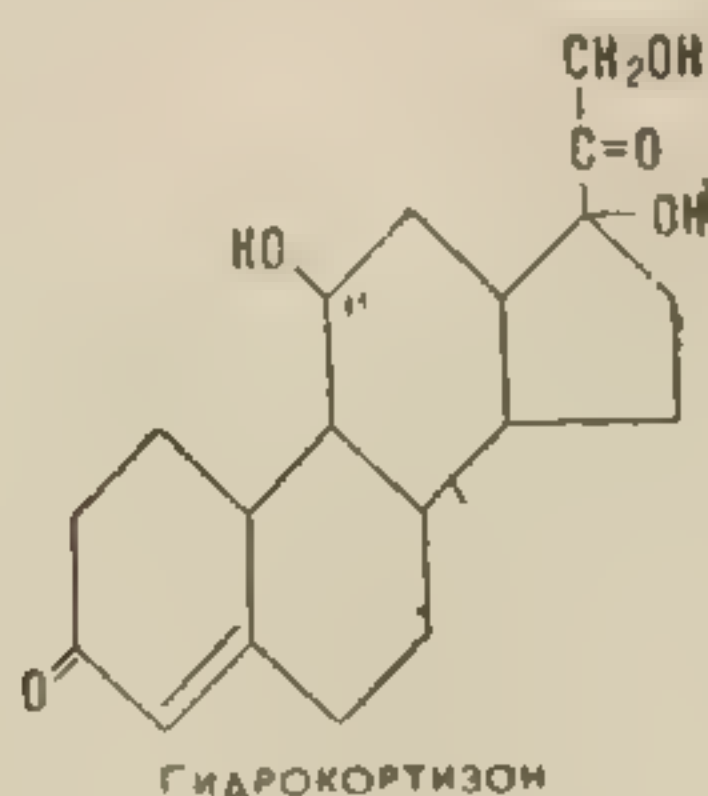
где  $D$  — оптическая плотность испытуемого раствора,  $C$  — содержание кортизона-ацетата в 100 мл испытуемого раствора. Коэффициент экстинкции при длине волны  $238\mu$  должен быть  $390 \pm 10$ .

Применяется кортизон-ацетат при ревматизме, подагре, красной волчанке и др. заболеваниях.

Выпускается в виде порошка, в таблетках по 0,025 г и во флаконах из оранжевого стекла по 5—10 мл суспензии, которая содержит по 25 мг препарата в 1 мл. Вводится пер ос и внутримышечно.

Хранить препарат следует в стеклянных, хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте. Относится к списку Б.

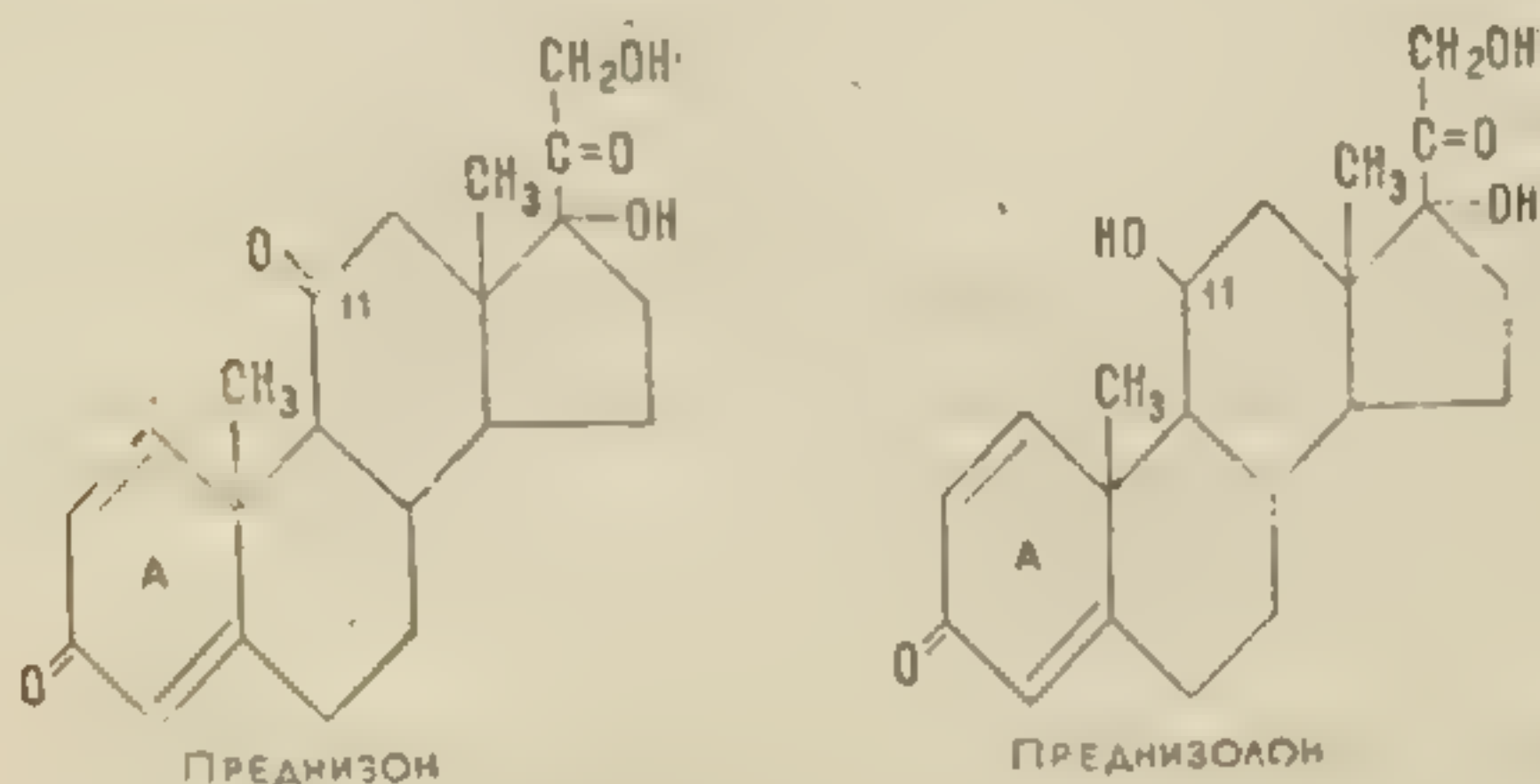
В медицинской практике применяется также гидрокортизон и гидрокортизон-ацетат, которые имеют те же показания к применению, что и кортизон-ацетат.



В связи с трудностью производства кортизона делались попытки получения более доступных аналогов кортизона.



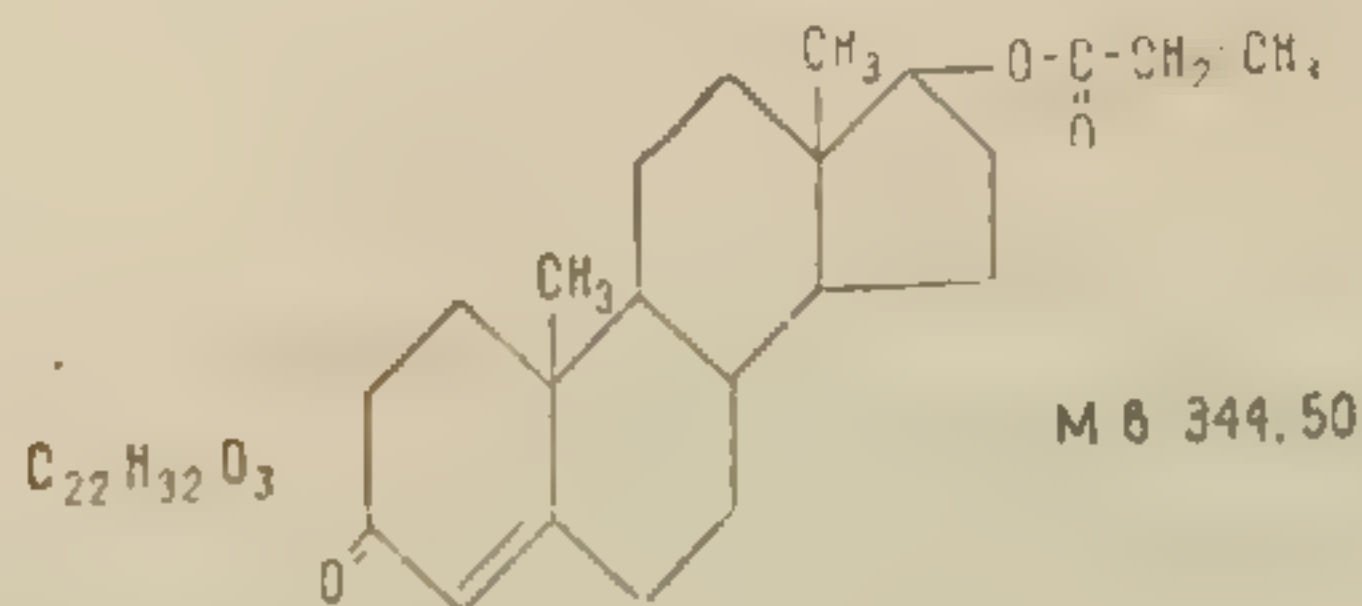
Так, были получены препараты преднизон (дегидрокортизон) и преднизолон (дегидрогидрокортизон), однако синтез их оказался не менее сложным, чем синтез кортизона.



Как показывают формулы, преднизон является дегидрированным аналогом кортизона (в кольце А дополнительная двойная связь), а преднизолон — дегидрированным аналогом гидрокортизона.

По своему действию эти препараты близки к кортизону и имеют те же показания к применению, что и кортизон.

### Дезоксикортикостерон-ацетат (Desoxycorticosteroni acetat) (11-дезоксикортикостерон-21-ацетат)



По внешнему виду это белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха; растворим в спирте, ацетоне, хлороформе; в воде не растворяется. Температура плавления — 154—160°. Подлинность препарата можно установить следующими реакциями:

1) с сульфатом гидразина — розовая окраска (отличие от кортизона-ацетата); 2) при добавлении к раствору препарата в метаноле аммиачного раствора  $AgNO_3$  — выпадает белый осадок, а после нагревания этой смеси на водяной



бане — образуется металлическое зеркало (восстановительные свойства  $\alpha$ -кетольной группировки); 3) раствор препарата в концентрированной серной кислоте после добавления небольшого количества воды и взбалтывания с хлороформом окрашивается в оранжевый цвет с красной флюоресценцией, водный слой окрашивается в зеленоватый цвет. Определяется удельное вращение, которое должно быть от  $+176$  до  $+184^\circ$ , и удельный показатель поглощения. Коэффициент экстинкции при длине волны  $240\text{ м}$  должен быть не ниже 430.

Выпускается препарат в порошках и в ампулах в виде масляных растворов, содержащих в 1 мл 5 мг чистого препарата.

Кристаллический препарат следует хранить в банках из оранжевого стекла с притертыми пробками в сухом месте. Ампулы хранят в темном месте. Относится к списку Б.

### Половые гормоны

К группе стероидных гормонов относятся также мужские и женские половые гормоны.

И те и другие по своей химической природе являются производными циклического углеводорода стероидного характера — циклопентанпергидрофенантрена.

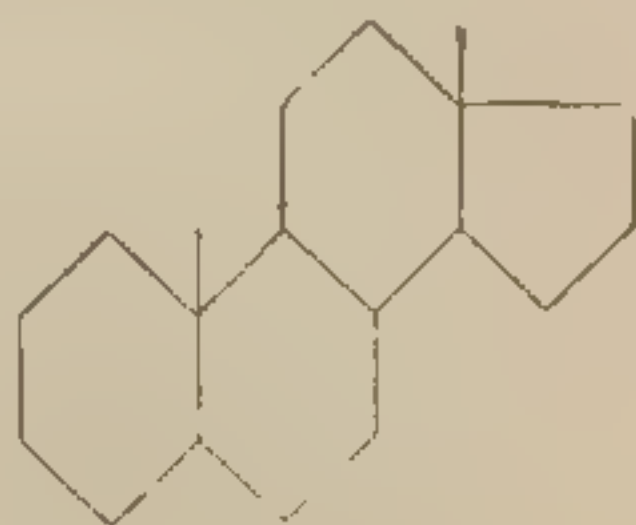
Все половые гормоны в зависимости от биологического действия делятся на три группы: 1) андрогенные или тестостероидные (мужские половые гормоны), 2) гестагенные или лютеоидные гормоны, 3) эстрогенные или фолликулярные гормоны.

Две последние группы относятся к женским половым гормонам.

#### Андрогенные гормоны

Андрогенными гормонами называют вещества, способные восстанавливать вторичные половые признаки у кастрированных животных самцов.

В химическом отношении мужские половые гормоны являются производными углеводорода — андростана.



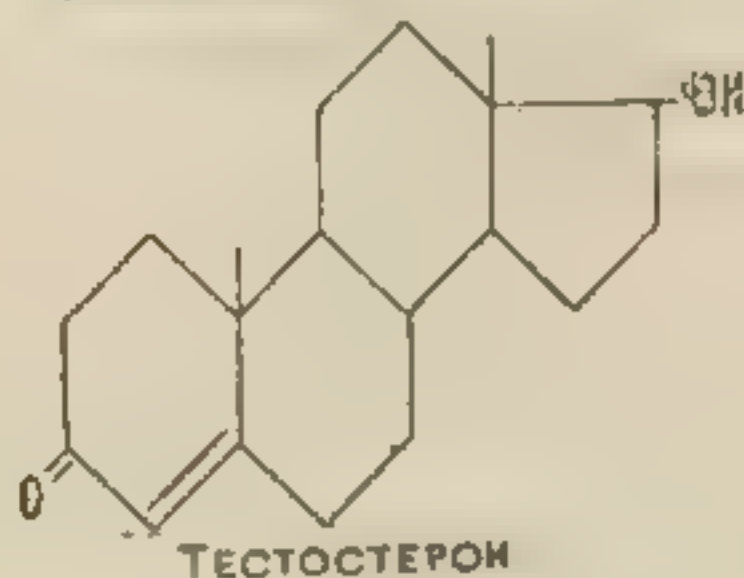
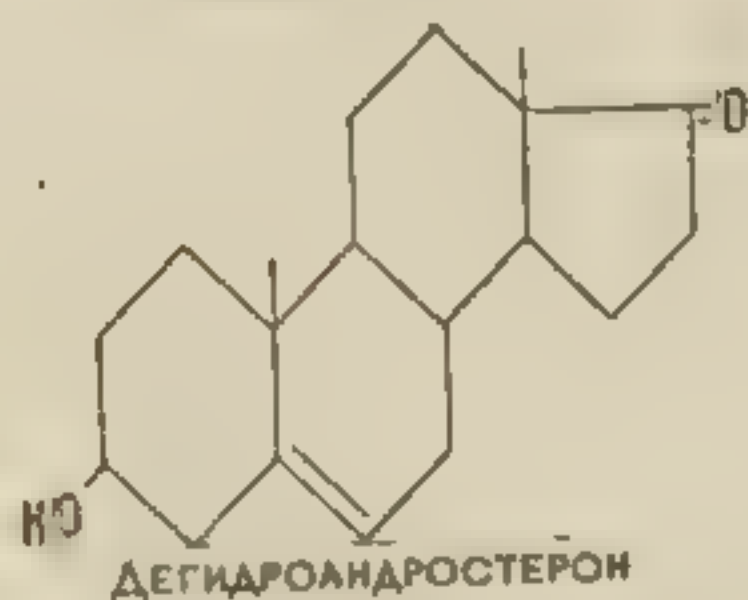
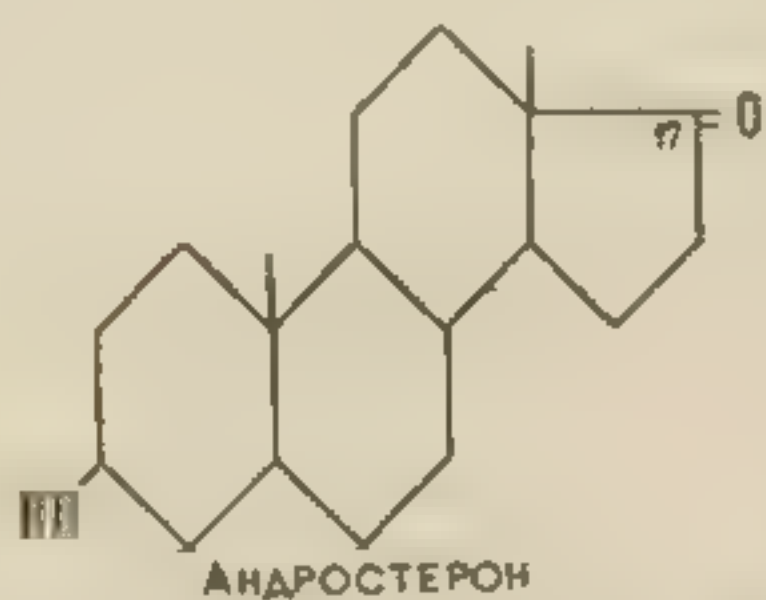
АНДРОСТАН

В дальн  
е-ское в  
дростеро  
Химиче  
что те  
андросте  
татами и  
Наибол  
стерон,  
ога и те  
медици  
9.



Они вырабатываются в мужских половых железах — тестикулах (testis — семенники) в период полового созревания и контролируются передней долей гипофиза.

В 1931—1932 гг. из мужской мочи было выделено кристаллическое вещество с высокой андрогенной активностью — андростерон (3-окси-17-кетоандростан). Далее был выделен дегидроандростерон, отличающийся от предыдущего гормона наличием двойной связи в положении 5—6.



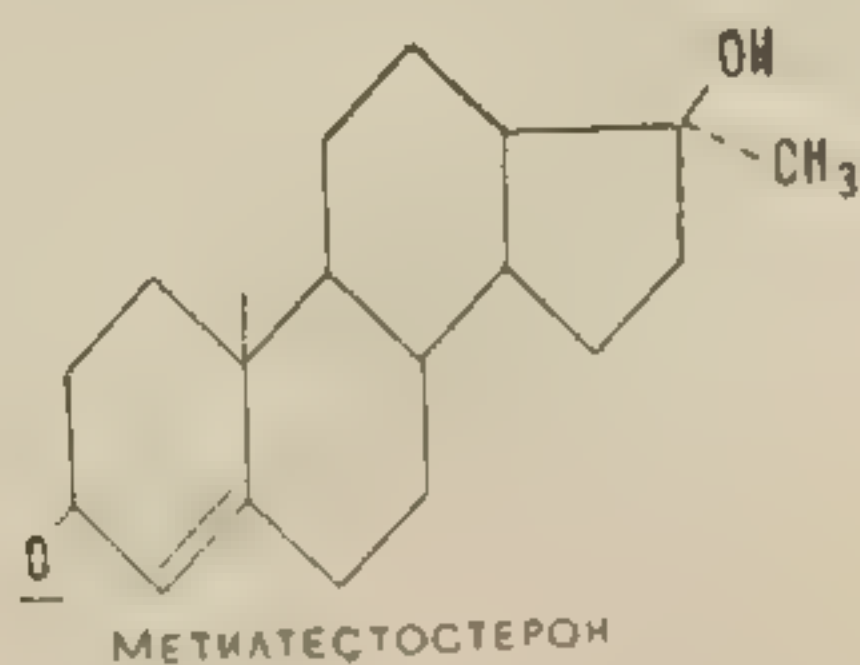
В дальнейшем из ткани тестикул было выделено кристаллическое вещество, которое оказалось в десять раз активнее андростерона. Оно было названо тестостероном.

Химическая формула его подтверждена синтезом. Считают, что тестостерон является первичным гормоном тестикул, а андростерон и другие гормоны, выделяемые мочой, — продуктами изменения тестостерона в организме.

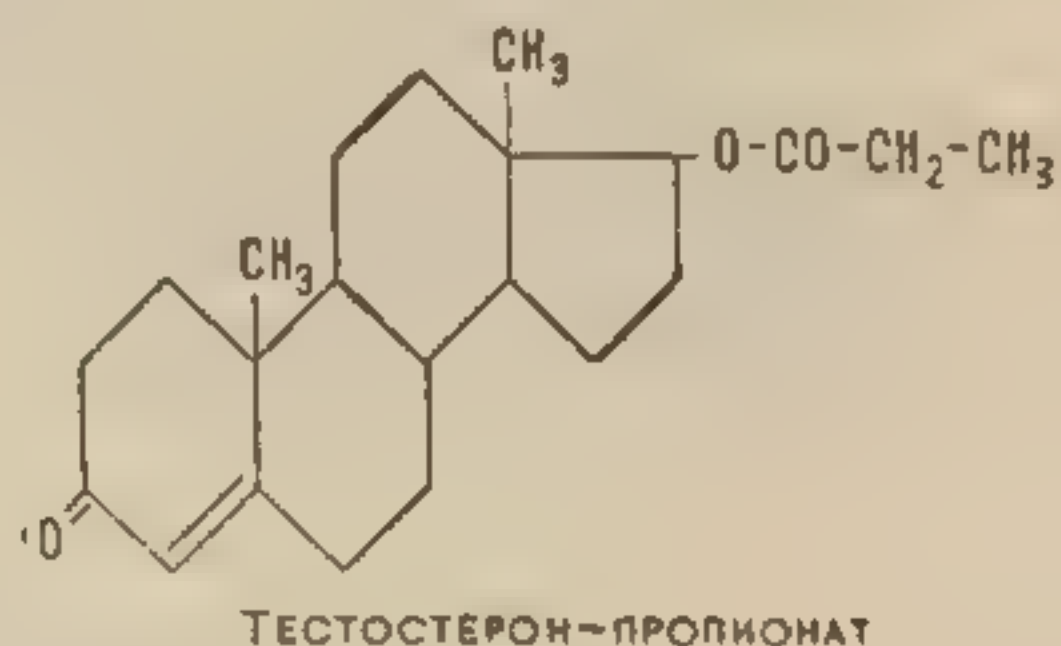
Наиболее важным из андрогенных гормонов является тестостерон, который в виде своих аналогов — метилтестостерона и тестостеронпропионата получил широкое применение в медицине.



Тестостерон малоактивен при приеме его внутрь, так как он легко разрушается. Активен лишь при подкожном введении. Его аналог — метилтестостерон — является более стойким и не разрушается при приеме внутрь, поэтому он выпускается в таблетках.



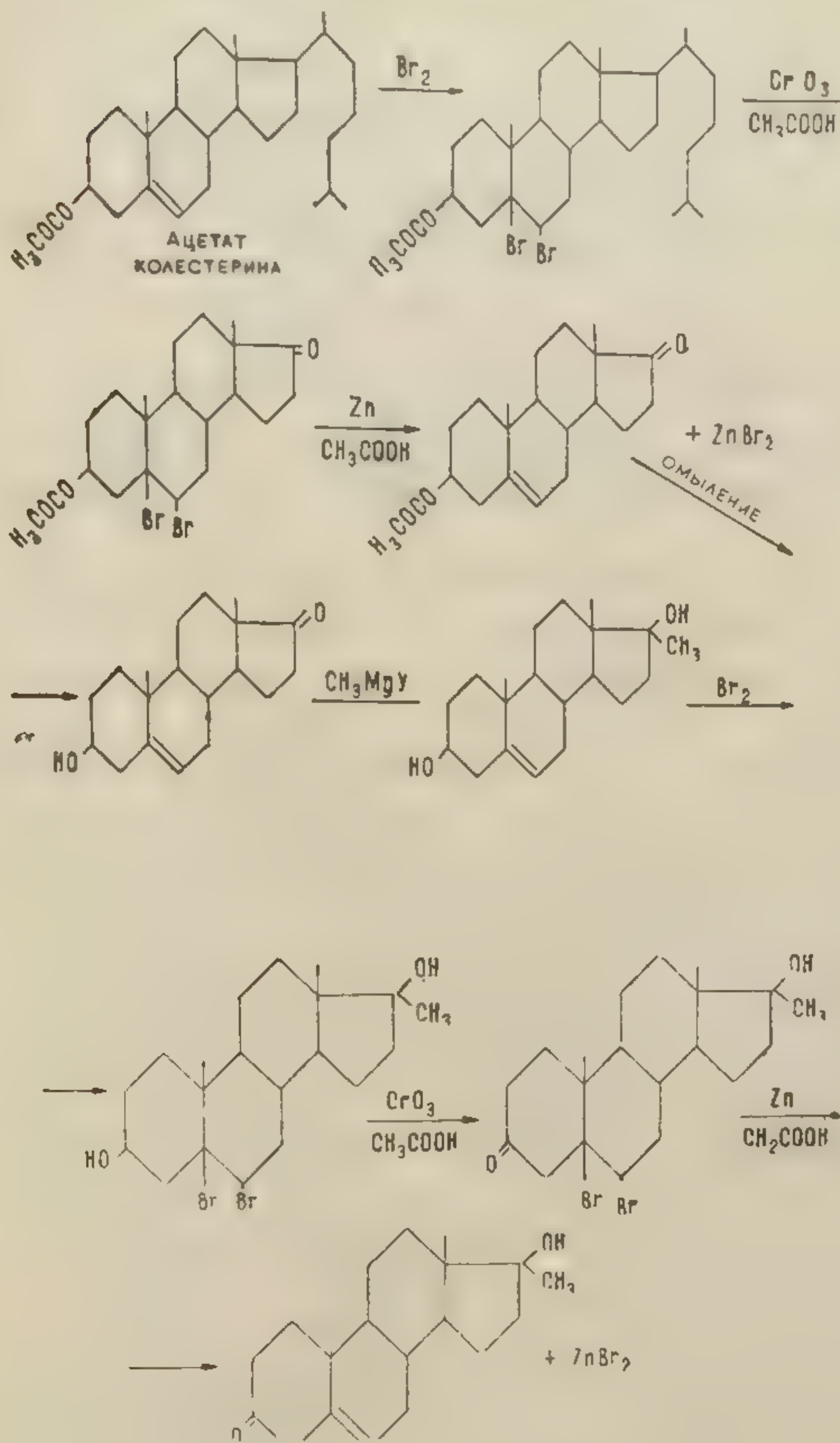
Так как андрогенные вещества быстро выделяются из организма почками, то целесообразно применение таких препаратов, которые при парентеральном введении всасывались бы медленно и создавали как бы депо андрогенного вещества в месте его инъекции. Этим требованиям удовлетворяет другой аналог тестостерона — тестостерон-пропионат — сложный эфир тестостерона и пропионовой кислоты.



В настоящее время все эти гормоны получают синтетическим путем. Исходным продуктом для синтеза андрогенных гормонов является ацетат холестерина, который бромруется. Полученный дибромхолестерин окисляют хромовой кислотой в уксусно-кислом растворе. Образующийся дегидроандростерон превращается затем в тестостерон и метилтестостерон.



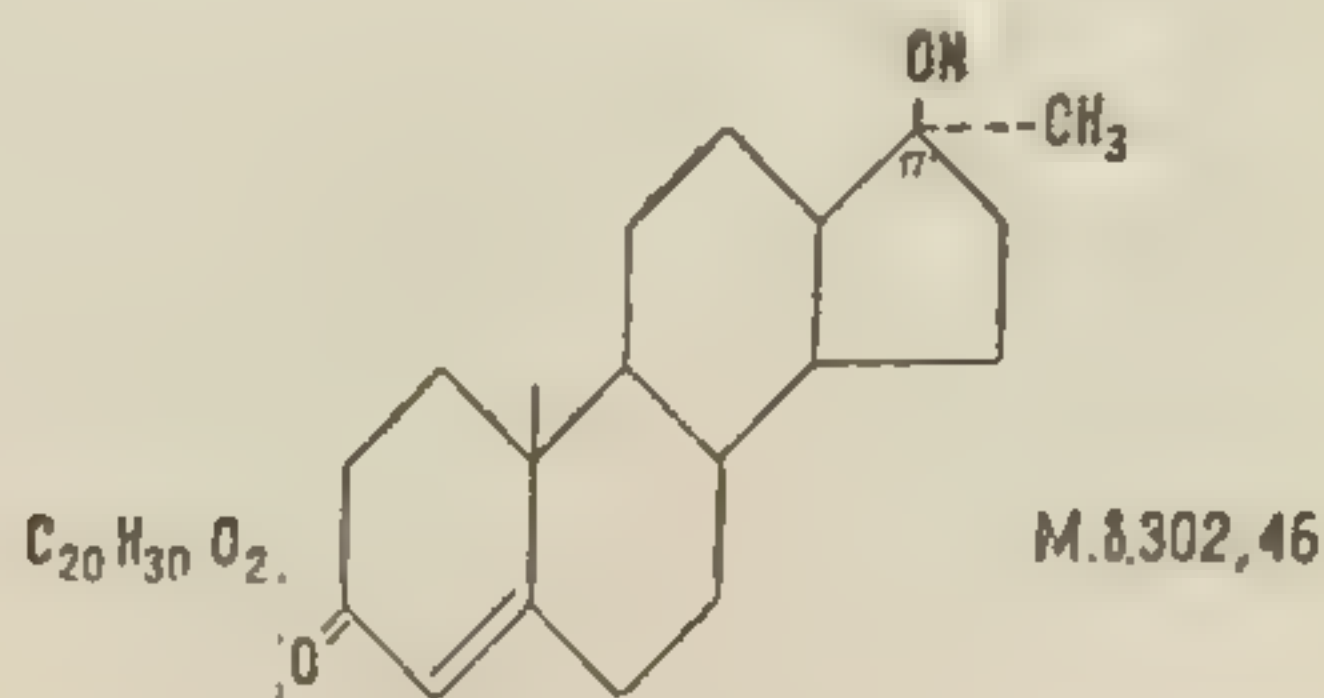
# Схема синтеза метилтестостерона



В дальнейшем Ф. Т. Солодкий и А. М. Халецкий предложили вместо холестерина применять растительные стеринны, сходные по химическому строению с холестерином, например ситостерин. Ситостерины содержатся в хвойной древесине, поэтому они дешевле и доступнее холестерина, являющегося источником пищевого продукта. Поэтому метод синтеза андрогенных гормонов из фитостеринов в будущем должен иметь промышленное значение.



## Метилтестостерон (Methyltestosteronum)



По физическим свойствам метилтестостерон представляет собой белый или слабожелтоватый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса. Нерастворим в воде, растворим в спирте, эфире, ацетоне.

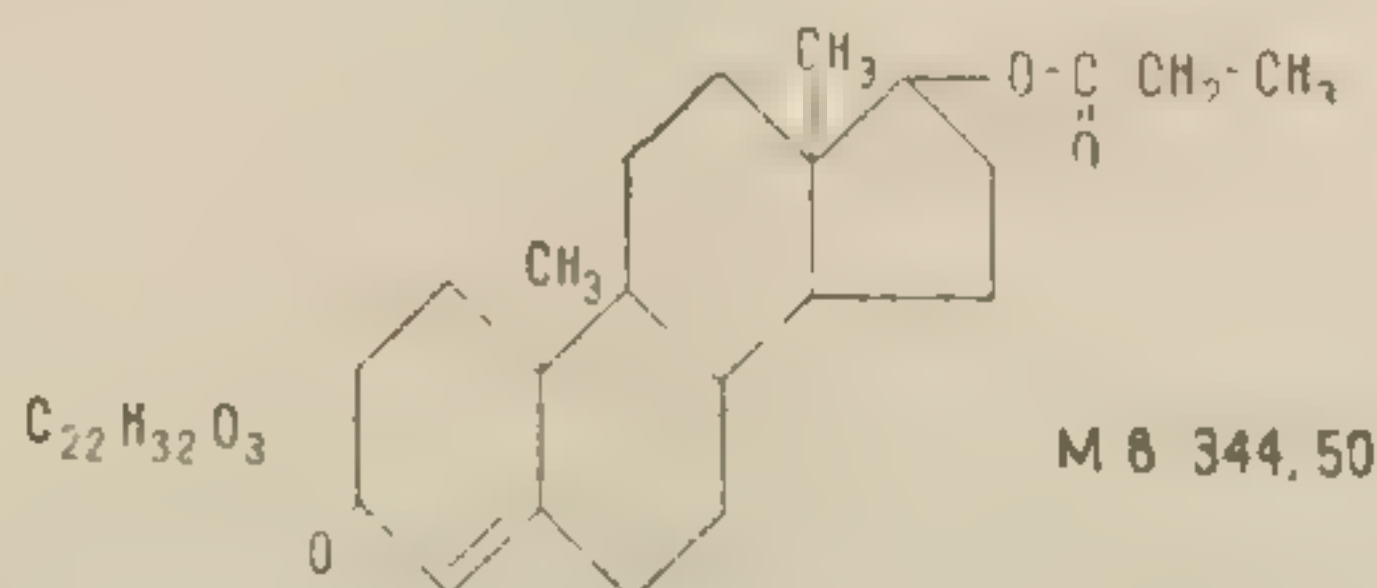
Подлинность препарата определяется по температуре плавления его производных — ацетата и оксима.

Температура плавления ацетата метилтестостерона должна быть  $173-176^\circ$ . Температура плавления оксима  $210-216^\circ$ .

Определяется также удельное вращение, которое должно быть от  $+82$  до  $+85^\circ$  (1% раствор в  $95^\circ$  спирте), и удельный показатель поглощения. Коэффициент экстинкции при длине волны  $240\text{ м}$  должен быть равен  $520-540$  (0,001% раствор в  $95^\circ$  спирте).

Метилтестостерон применяют при явлениях полового недоразвития и функциональных нарушениях в половой сфере, а также при лечении стенокардии; выпускается в таблетках по 0,005 г. Хранить его следует в защищенном от света месте. Относится к списку Б.

## Тестостерон-пропионат (Testosteroni propionas)



Тестостерон-пропионат получается действием пропионового ангидрида на тестостерон в присутствии сухого пиридина при температуре  $110-114^\circ$ .

По физическим свойствам это белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок, нерастворим в воде, но легко растворим в спирте, эфире и растительных маслах.



Подлинность тестостерон-пропионата определяется по температуре плавления тестостерона, полученного после омыления его едкой щелочью, а также по температуре плавления кетоксима. Температура плавления полученного тестостерона должна быть  $150-153^{\circ}$ , а кетоксима —  $166-171^{\circ}$ .

Определяется удельное вращение (от  $+87$  до  $+90^{\circ}$  — 1% раствора в  $95^{\circ}$  спирте) и удельный показатель поглощения (коэффициент экстинкции при длине волны  $241\mu$  должен быть не ниже 465).

Показания к применению те же, что и у метилтестостерона. Выпускается тестостерон-пропионат в виде масляных растворов 1, 2,5 и 5% в ампулах по 1 мл.

Хранить препарат следует в хорошо закупоренных банках в сухом, темном месте. Относится к списку Б.

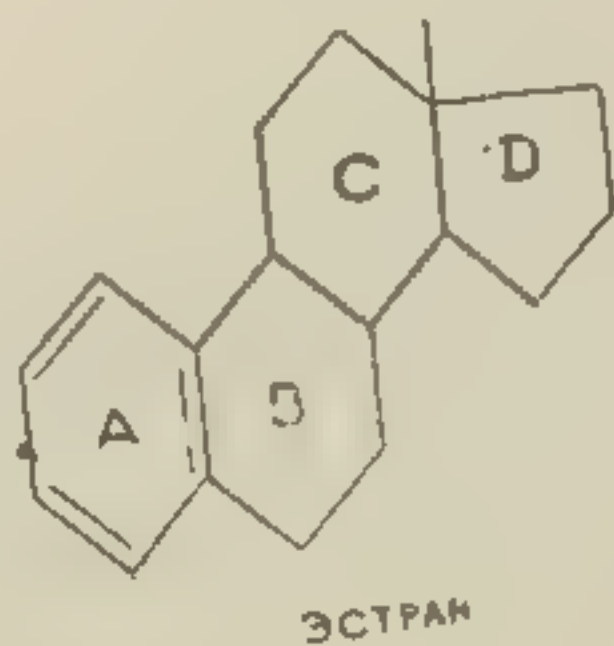
В настоящее время известно, что большое значение андрогенные гормоны имеют при раке молочной железы. Установлено, что они влияют на задержку роста метастазированной опухолевой ткани.

### Женские половые гормоны

Женские половые гормоны регулируют половую функцию женского организма. Они вырабатываются в женских половых железах (яичниках) в виде двух типов гормонов: фолликулярных или эстрогенных гормонов (в созревающих фолликулах) и гестагенных или лутеиновых гормонов (в желтом теле яичника). Гормоны фолликула и желтого тела отличаются между собой как по физиологическому действию, так и по химическому строению. Как те, так и другие гормоны одинаково необходимы для нормального развития женского организма.

#### а) Фолликулярные (эстрогенные) гормоны

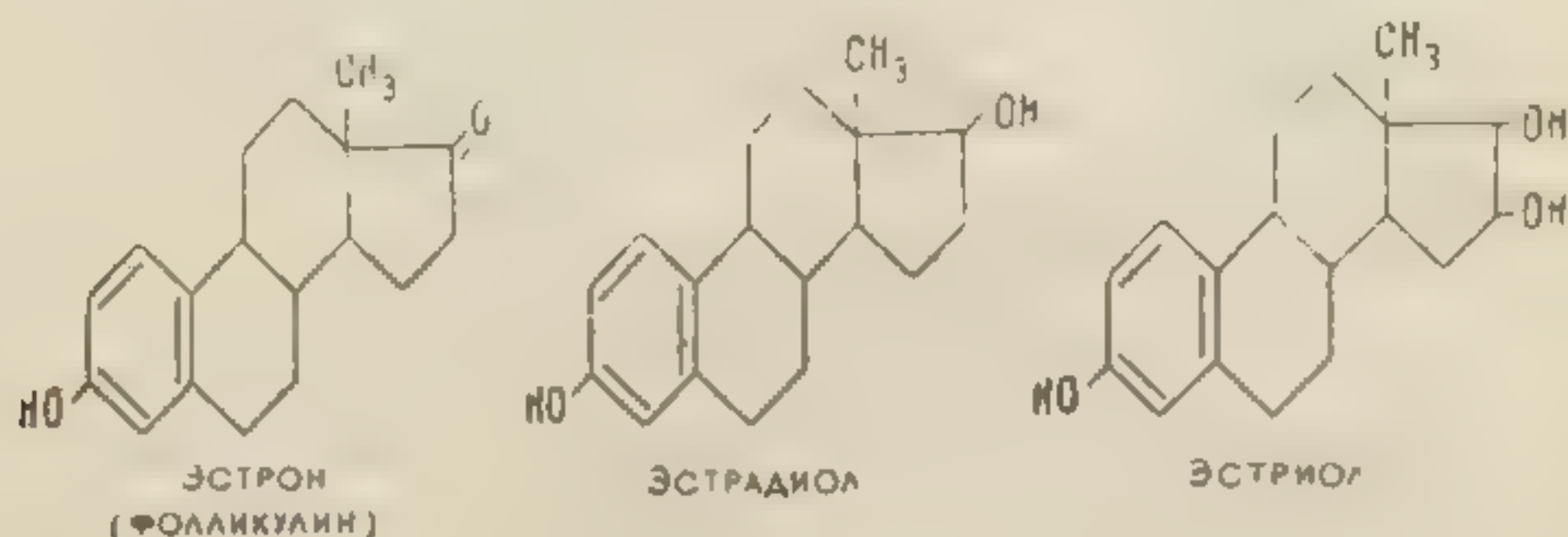
Эстрогенные или фолликулярные гормоны являются производными углеводорода эстрана.





Как видно из формулы, эстран отличается от андростана тем, что имеет полностью ароматизированное кольцо А и поэтому ангулярная связь в положении 10 отсутствует.

Природными гормонами эстрагенной группы являются три гормона: эстрон, эстрадиол и эстриол.



Источником эстрогенных гормонов является моча беременных женщин. Особенно велико содержание эстрогенных гормонов в моче жеребцов. В небольшом количестве эстрон был выделен из надпочечников. Эстрогенные вещества распространены и в растительном мире (кокосовые орехи, цветки ивы, касторовое масло, масло из зародышей пшеницы и др.).

Однако важнейшим промышленным источником получения эстрона до сих пор остается моча жеребцов. При выделении эстрогенов из мочи используют кислый (фенольный) характер эстрогенов, благодаря которому они, в отличие от других составных частей мочи, растворяются в щелочи. Обычно эстрогенные гормоны присутствуют в моче не в свободном состоянии, а в виде эфиров, которые хорошо растворимы в воде. Они менее токсичны, чем свободные эстрогены и при приеме внутрь обладают достаточной эстрогенной активностью.

При выделении эстрогенов из мочи органическим растворителем предварительно проводят гидролиз эфиров, так как иначе эстрогены останутся в водной фракции.

Некоторые исследователи считают, что часть эстрогенов присутствует в моче также и в свободном виде, так как их удается частично экстрагировать и до гидролиза мочи.

В результате экстракции эстрогены выделяются в виде желтого масла или полукристаллической массы, которая очищается путем обработки едким натром различной концентрации. В СССР разработано несколько методов промышленного получения эстрона из мочи, все они отличаются друг от друга характером взятого органического растворителя для экстракции.

В настоящее время эстрогенные гормоны получены синте-



тически. Особенно большие трудности представил синтез эстрогена, который был впервые осуществлен только в 1948 г.

Наибольшей активностью среди имеющихся эстрогенных гормонов обладает эстрадиол. Он вырабатывается в фолликулах и оказывает специфическое действие на женский организм. Считают, что фолликулин (эстрон) и эстриол являются продуктами обмена эстрадиола.

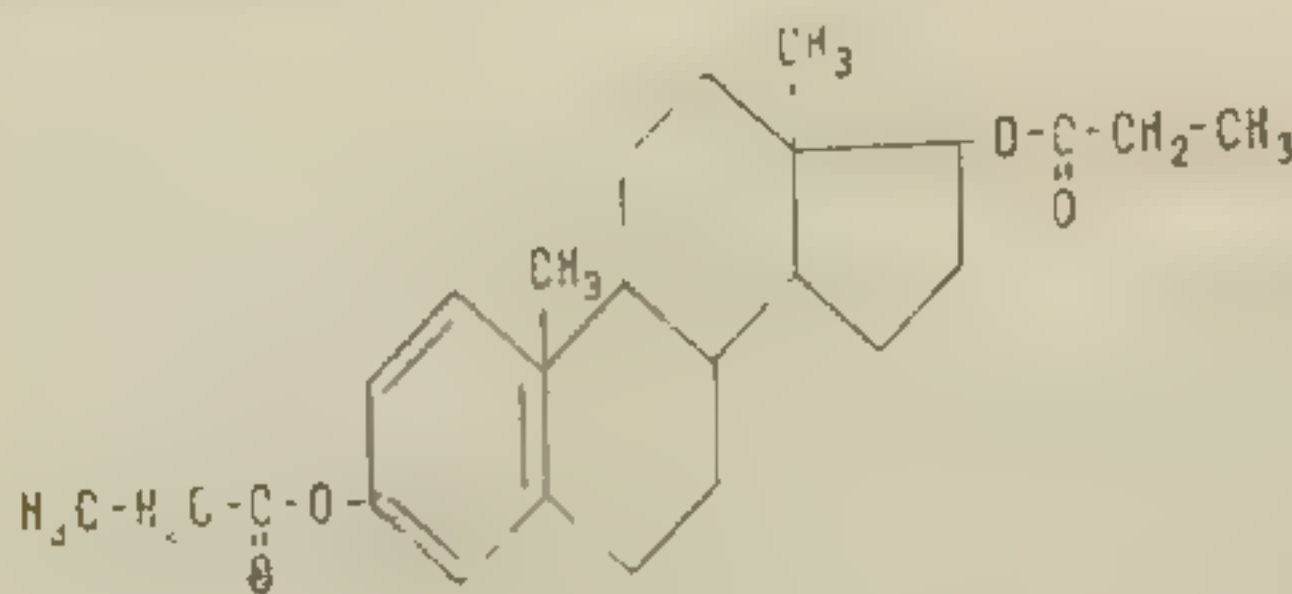
Чистый фолликулин (эстрон) представляет собой белый кристаллический порошок, плохо растворимый в воде; растворяется в эфире, безводном спирте, ацетоне, масле; температура плавления — 254—259°.

Подлинность препарата определяется следующими реакциями: 1) при действии на препарат концентрированной  $H_2SO_4$  появляется золотисто-желтый цвет и затем интенсивная зеленая флюоресценция; 2) при нагревании полученного раствора с водой на кипящей водяной бане в нем образуется розовый цвет и слабая зеленовато-желтая флюоресценция.

Активность фолликулина определяется биологическим методом. Для определения количественного содержания фолликулина в настоящее время предложены колориметрические методы, основанные на том, что при нагревании стероидных эстрогенных гормонов со смесью фенола и концентрированной  $H_2SO_4$  и последующем разбавлении водой, появляется красная окраска. При колориметрическом определении эстрогена обычно возникает затруднение, которое состоит в том, что при экстракции эстрогена из мочи, экстрагируются и другие посторонние примеси. В условиях этой реакции они дают коричневую окраску, в связи с чем приходится либо делать поправку на интенсивность коричневой окраски, либо проводить очистку экстракта мочи от веществ, мешающих определению эстрогена.

Фолликулин применяют внутримышечно в виде масляных растворов при недостаточной функции яичников. Выпускается в ампулах. Хранить рекомендуется в сухом, прохладном месте, защищенном от света.

Наиболее широко в настоящее время применяется эстрадиол-дипропионат (*oestradiolum dipropionicum*).





Он является дважды сложным эфиром пропионовой кислоты и эстрадиола. Это кристаллическое вещество, растворимое в растительных маслах, спирте, эфире и нерастворимо в воде.

Подлинность препарата определяется цветной реакцией: при добавлении к препарату концентрированной  $H_2SO_4$  и последующем нагревании образуется буроватый цвет с характерной зеленой флюоресценцией. Если данную смесь разбавить водой и затем нагревать, то появляется розовое окрашивание. Активность препарата определяют биологическим методом.

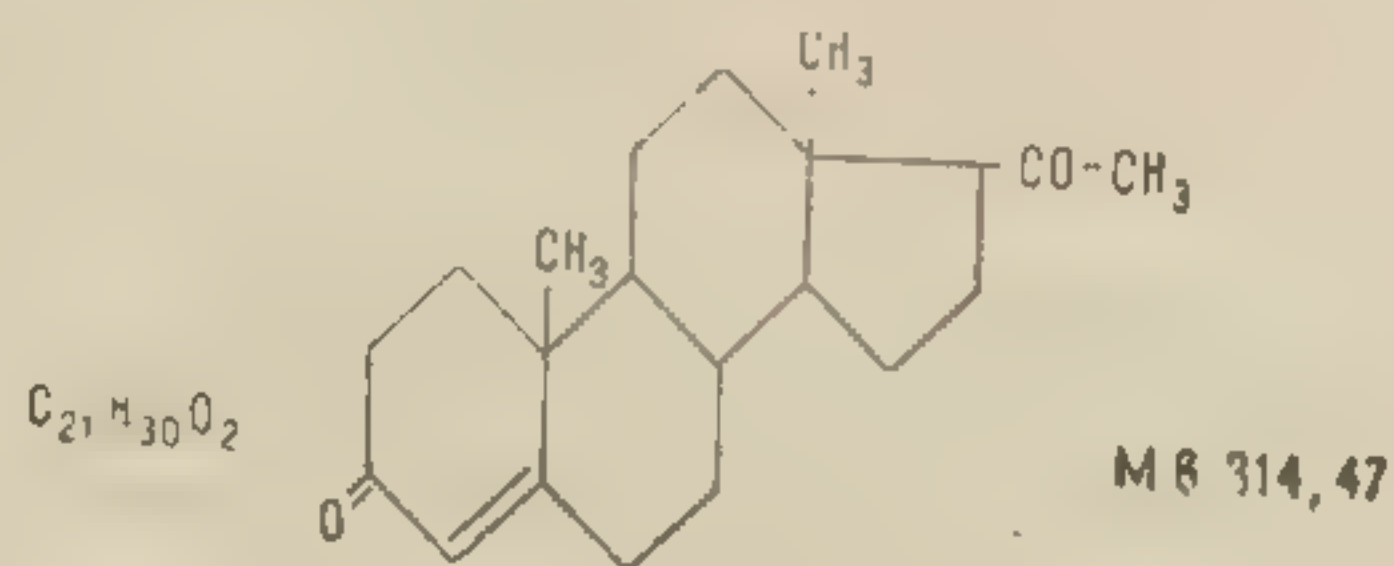
Выпускается в виде 0,1% масляных растворов в ампулах по 1 мл.

Как уже упоминалось выше, препарат обладает сильным, замедленным и продолжительным эстрогенным действием.

Хранить его следует в защищенном от света месте. Относится к списку Б.

#### б) Гестагенные (литоидные) гормоны

Прогестерон (Progesteronum) является гормоном желтого тела и образуется в больших количествах в период беременности. По своему химическому строению он близок к гормонам коры надпочечников и мужским половым гормонам. В настоящее время осуществлен его полусинтез из ацетата дигидроандростерона.



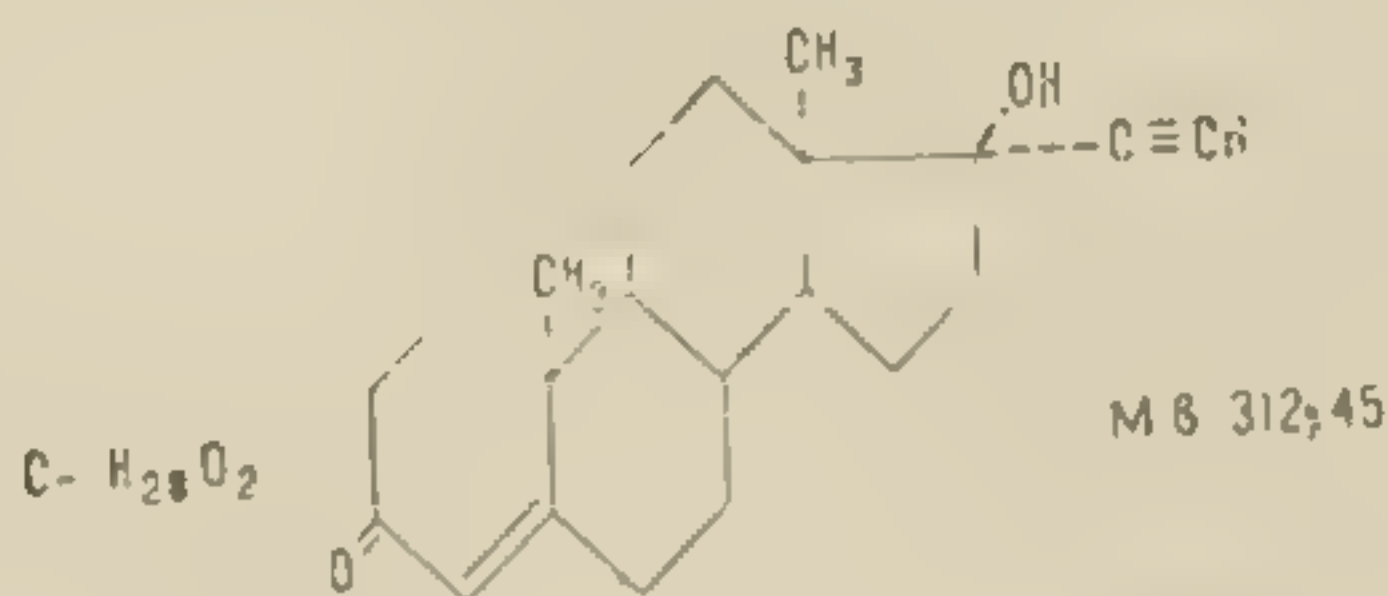
По внешнему виду это белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, растворим в спирте, эфире, хлороформе и растительных маслах. Температура плавления —  $127-129^\circ$ . Определяется удельное вращение, которое должно быть от  $+190$  до  $+200^\circ$  (0,5% раствор в  $95^\circ$  спирте), и удельный показатель поглощения. Коэффициент экстинкции при длине волны  $241\mu$  должен быть не ниже 515 (0,001% раствор).



створ в 95° спирте). Количественное содержание может быть определено оксимным методом.

Выпускается препарат в виде масляных растворов в ампулах по 1 мл 0,5% раствора. Хранить его следует в хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте. Относится к списку Б.

Прегнин (Praegninum; Aethisteronum) является синтетическим аналогом прогестерона и по химической природе представляет собой ацетиленовое производное тестостерона — этинил-тестостерон.



Биологическое действие этого препарата аналогично действию естественного гормона, но он менее активен чем прогестерон при подкожном введении. При приеме per os он более активен — его требуется почти в 40 раз меньше, чем естественного гормона. Прегнин, также как и прогестерон, применяют при нарушении функции яичников, связанной с недостаточностью желтого тела.

По физическим свойствам это белый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Нерастворим в воде, плохо растворим в спирте, ацетоне, хлороформе.

Подлинность препарата определяется по температуре плавления полученного кетоксима (226–232°) и цветной реакции. При добавлении к препарату концентрированной  $H_2SO_4$ , а затем воды, смесь встряхивают с хлороформом — последняя окрашивается в интенсивно-красный цвет.

Определяется удельное вращение (от +28 до +32° — 0,5% раствор в смеси равных объемов 95° спирта и хлороформа) и удельный показатель поглощения. Коэффициент экстинкции при длине волны 241 м должен быть не ниже 490 (0,001% раствор в 95° спирте). Выпускается препарат в таблетках по 0,005 г. Хранить его следует в сухом, защищенном от света месте. Относится к списку Б.

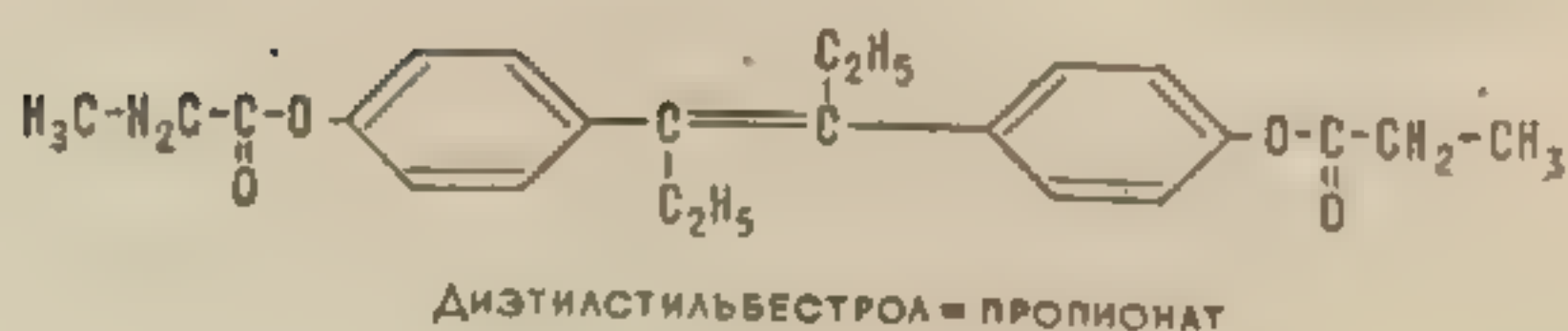
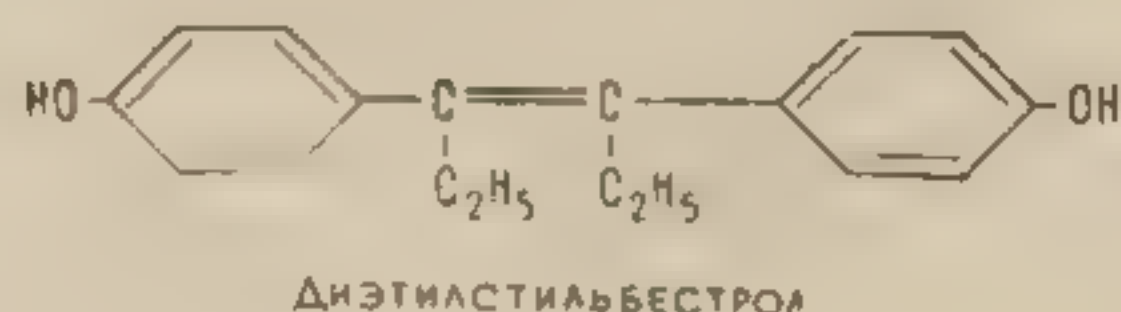
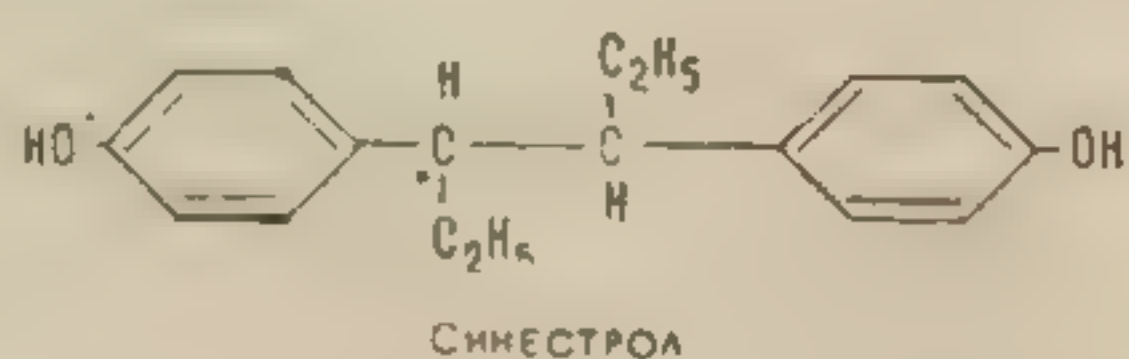


## Синтетические заменители эстрогенных гормонов

Как показали исследования, андрогенным действием обладают лишь те соединения, которые имеют стероидный характер. Многочисленные попытки синтезировать заменители нестероидного характера не увенчались успехом. Причем, незначительное изменение в структуре мужских половых гормонов приводит к значительному снижению физиологической активности, либо уничтожению ее.

Совсем другое наблюдается в ряду эстрогенных гормонов. Среди гормонов эстрогенного действия обнаружено большое количество веществ нестероидного характера, но обладающих гормональным действием женских половых гормонов.

В настоящее время известно несколько сот эстрогенных соединений, не имеющих стероидной структуры. Среди таких препаратов наиболее широкое распространение получили: синэстрол, диэтилстильбэстрол, диэтилстильбэстрол-пропионат. Их структурные формулы довольно просты, а биологическая активность не уступает природным эстрогенным гормонам.



Эти синтетические аналоги эстрогенных гормонов являются доступными по своему синтезу, просты по химической структуре, причем в силу своей стойкости они имеют то преимущество, что их можно применять per os, в то время как природные гормоны быстро разрушаются печенью и поэтому в большинстве своем применяются только в виде инъекций.



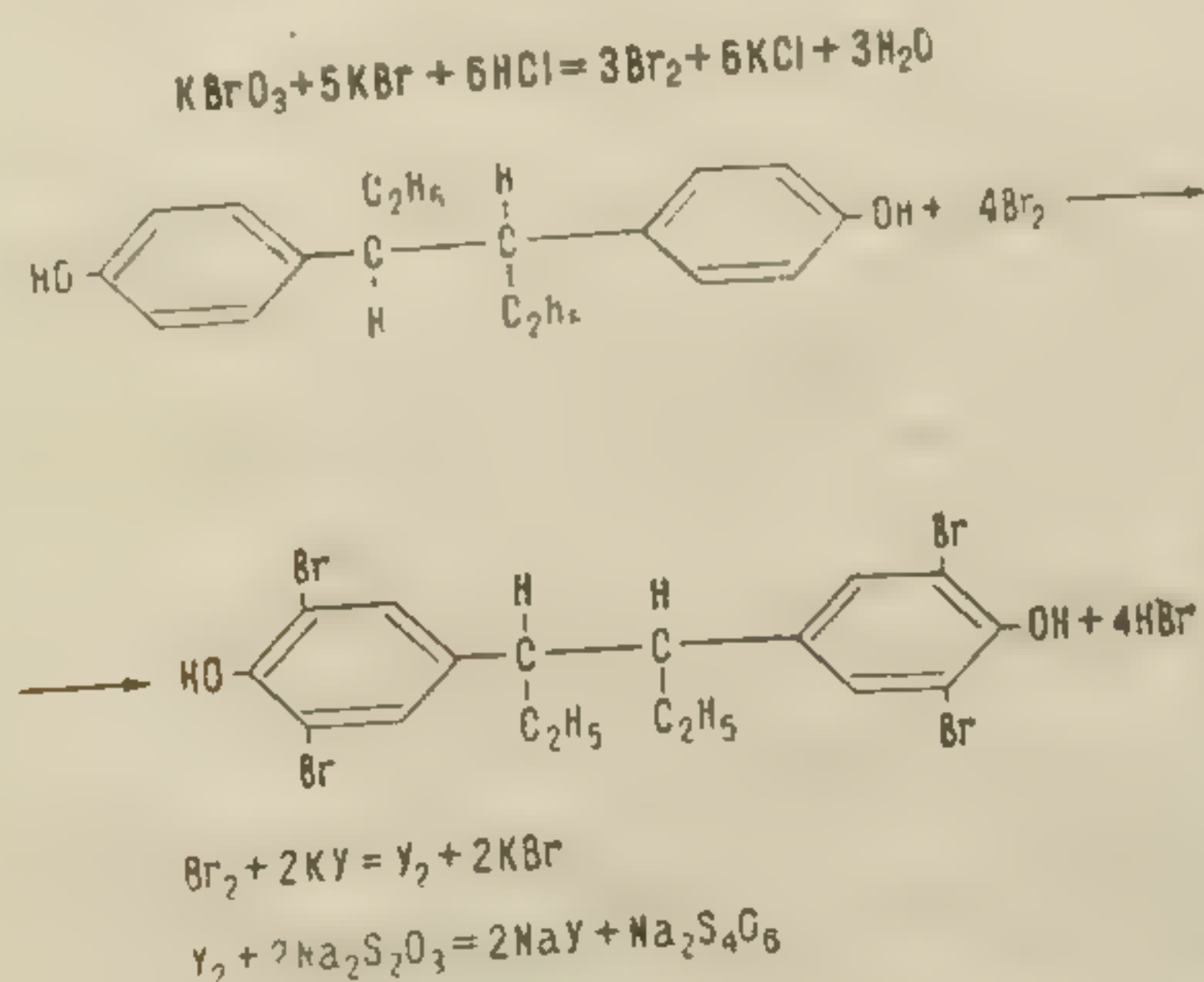
Как видно из формул, синэстрол отличается от диэтилстильбэстрола и его пропионата отсутствием непредельной связи, поэтому последние будут обесцвечивать  $\text{KMnO}_4$  и бромную воду (в отличие от синэстрола).

Общим у синэстрола и диэтилстильбэстрола является наличие в их молекуле свободных фенольных гидроксильных групп, в связи с чем они хорошо растворяются в щелочах и дают цветное окрашивание с  $\text{FeCl}_3$  (зеленый цвет, переходящий в желтый). Диэтилстильбэстрол-пропионат дает эту реакцию после омыления. Синэстрол в присутствии концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и формалина дает вишнево-красное окрашивание, что характерно для фенолов. Диэтилстильбэстрол и его пропионат при действии концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  дают оранжевое окрашивание, которое исчезает при добавлении воды. Синэстрол в отличие от двух других препаратов с концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и легком нагревании дает буроватое окрашивание, затем зеленую флюоресценцию, исчезающую при добавлении воды.

Количественное содержание диэтилстильбэстрола определяется методом ацетилирования.

Количественное содержание диэтилстильбэстрола-пропионата определяется методом нейтрализации по количеству связанной пропионовой кислоты, которая оттитровывается щелочью после омыления пропионата.

Количественное содержание синэстрола определяется броматометрически.



В последние годы было обнаружено новое очень важное свойство синэстрола и подобных ему препаратов — задерживать развитие рака предстательной железы у мужчин. В на-

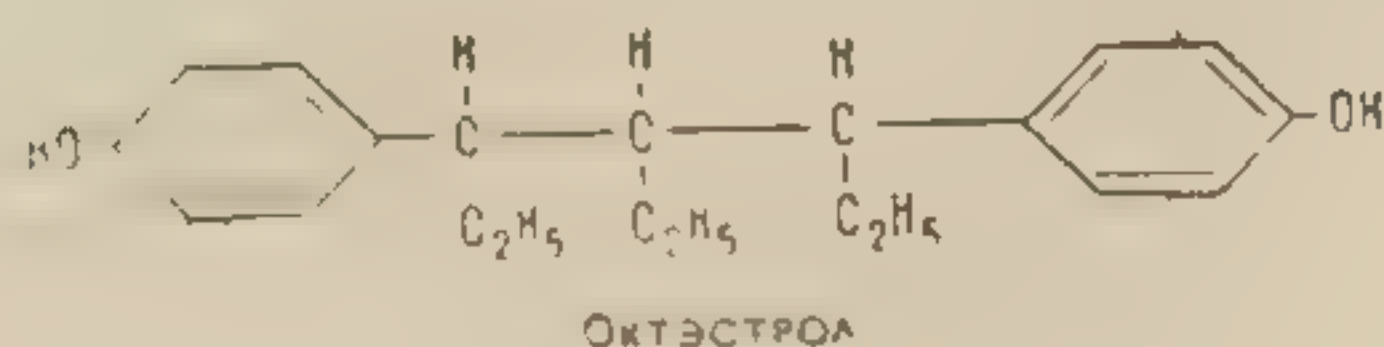
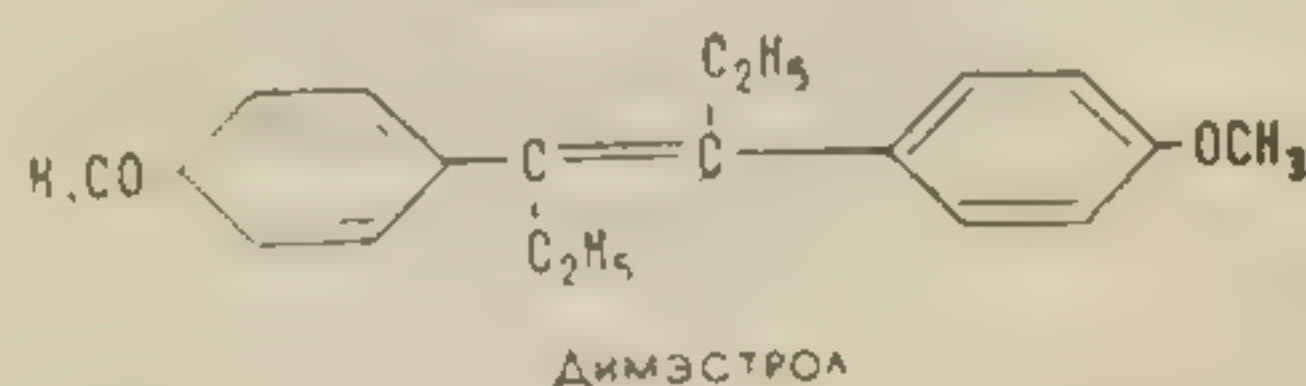


стоящее время этот метод терапии получил широкое распространение в практике.

Синэстрол и другие синтетические заменители эстрогенных гормонов хорошо переносятся организмом; они не вызывают никаких побочных явлений. Выпускается синэстрол в таблетках по 0,001 г, а также в ампулах в масляных растворах по 1 мл 0,1 и 2% раствора.

Диэтилстильбэстрол и его дипропионовый эфир выпускаются в таблетках и ампулах в виде масляного раствора. Препараты хранят в запаянных ампулах или плотно закрытых стеклянных банках в защищенном от света месте. Относятся к списку Б.

В настоящее время синтезировано очень много аналогов диэтилстильбэстрола и синэстрола. Среди них находят применение в медицине диметиловый эфир диэтилстильбэстрола — димэстрол и октэстрол. Оба препарата представляют собой белые кристаллические порошки, нерастворимые в воде, растворимые в спирте и растительных маслах.



По сравнению с диэтилстильбэстролом и синэстролом, димэстрол значительно менее активен, но обладает более продолжительным действием. Имеются данные, что однократная инъекция этого препарата в дозе 12 мг оказывает действие в течение 1—2 месяцев.

Применяется внутримышечно в виде 0,6% масляных растворов. Октэстрол по химической природе и физиологическому действию близок к синэстролу. Выпускается в таблетках по 0,001 г.

На основании изучения структуры и действия эстрогенных гормонов установлено, что общим условием для проявления высокой эстрогенной активности является наличие ароматических колец и фенольных гидроксильных групп. Этерифика-



ция фенольных гидроксильных групп, как правило, ослабляет эстрогенное действие, но увеличивает продолжительность действия (димэстрола).

В ряду стильбэна (стильбэстрола) введение дополнительных заместителей в ароматическое ядро или перемещение фенольных гидроксильных групп в другое положение резко снижает активность.

В ряду синэстрола эти изменения на биологической активности сказываются менее резко.

\* \*  
\*



## АНТИБИОТИКИ

В природе широко распространено явление антибиоза, т. е. подавление одного микроорганизма другим. Это явление наблюдал еще Л. Пастер, установивший гибель палочки сибирской язвы в присутствии гнилостных микробов. И. И. Мечников предложил использовать молочнокислые бактерии простокваши для подавления вредных гнилостных бактерий, находящихся в кишечнике человека и производящих отравление организма кишечными ядами.

В процессе подавления одних микроорганизмов другими происходит выделение микробами-антагонистами особых химических веществ, которые способны убивать или подавлять действие окружающих микробов. Эти вещества и были названы антибиотиками.

Со временем антибиотические вещества были получены также из растительных и животных тканей, что дало возможность расширить понятие об антибиотиках. В настоящее время антибиотиками следует называть продукты жизнедеятельности микроорганизмов, животных и растений, способных подавлять или убивать окружающие микроорганизмы.

Некоторые антибиотические вещества были давно уже известны русским ученым своим целебным действием. Так, например, еще в 1871—1872 гг. В. А. Манасеин и А. Г. Полотебнов впервые наблюдали лечебные свойства зеленой плесени (*Penicillium notatum*). Однако практическое получение антибиотических веществ было невозможно в то время в связи с низким уровнем развития науки.

В 1904 г. ветеринарный врач М. Г. Тартаковский подтвердил величайшее открытие своих предшественников. Он установил, что вещество, образуемое зеленой плесенью, обладает способностью убивать возбудителя куриной чумы.

Эти выдающиеся открытия русских ученых не получили широкой известности. В 1929 г. английский микробиолог А. Флеминг вторично обнаружил в культуре плесени *Penicillium notatum* антибиотическое вещество, которое обладало способностью задерживать рост золотистых стафилококков.



Однако выделить это вещество в чистом виде ему не удалось и поэтому работа его не нашла выхода в свет. Только лишь в 1941 г. после получения Дюбо тиротрицина из почвенной культуры *Bacillus brevis* английские биологи Флери и Чейн, вспомнив о работе А. Флеминга, получили из культуральной жидкости плесневого грибка *Penicillium notatum* кристаллический пенициллин, который положил начало бурному расцвету науки об антибиотиках.

Большая роль по созданию советского пенициллина и выделению его из особой разновидности плесени принадлежит профессору З. В. Ермольевой. Огромные заслуги по внедрению пенициллина в медицинскую практику принадлежат академику Н. Н. Бурденко. Первые партии советского пенициллина были отправлены на фронт Великой Отечественной войны 1941—1945 гг., где он использовался для лечения тяжелораненых воинов.

Высокая эффективность пенициллина против многих возбудителей инфекционных заболеваний послужила толчком к поискам новых антибиотических веществ. В процессе дальнейших исследований были выделены новые штаммы микробов и изолированы новые антибиотики, имеющие лечебное значение.

В 1942 г. советские химики Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова получили грамицидин С (советский грамицидин). В 1944 г. С. А. Ваксман выделил антибиотик стрептомицин. А в 1948—1950 гг. была открыта целая группа очень важных в практическом отношении антибиотиков широкого спектра действия, включающая такие ценные лекарственные вещества как хлоромитетин и тетрациклины.

Профессор Б. П. Токин доказал, что антибиотики могут быть получены не только из культур микробов-антагонистов, но и из растительных тканей. В луке, чесноке, черемухе и других растениях он открыл летучие антибактериальные вещества, которые назвал фитонцидами.

В 1946 г. был описан эритроин — антибиотическое вещество из эритроцитов, — проявляющий высокую активность против дифтерийных палочек. В настоящее время описано более чем 1200 антибиотиков, полностью или частично выяснено строение более чем 500 антибиотиков, но практическое применение находят лишь около 50.

По своей химической природе антибиотики представляют собой органические соединения, относящиеся к самым различным классам.

Характерным свойством их является избирательное действие на микробов. Одни из них резко подавляются антибио-



тиками, на других они действуют слабо, на третьих совсем не действуют. Каждый антибиотик характеризуется своим специфичным антимикробным спектром действия. Антибиотики обладают чрезвычайно высокой биологической активностью. Так, например, стрептомицин действует в разведении 1 : 1 000 000, пенициллин — 1 : 50 000 000 и т. д.

Большое многообразие существующих ныне антибиотиков, которые сильно различаются между собой по своим биологическим, физическим и химическим свойствам, приводит к необходимости их классификации. Однако до сих пор нет общепринятой точки зрения по этому вопросу. В многочисленных работах по антибиотикам, последние группируются на основе различных признаков. Авторы большинства работ группируют антибиотики по признаку их биологического происхождения, т. е. антибиотики, полученные из растений, из бактерий, из плесеней рода *Penicillium*, из плесеней рода *Aspergillus*, из актиномицетов и т. д. Эту классификацию нельзя считать совершенной, ибо часто очень сходные по своему строению, а также биологическим и химическим свойствам антибиотики, образуются различными группами микроорганизмов и поэтому попадают в совершенно различные группы, несмотря на преобладание общих свойств. И, наоборот, некоторые антибиотические вещества, не имеющие между собой ничего общего ни в химическом строении, ни в биологических свойствах, образуются одними и теми же микроорганизмами и следовательно должны быть включены в одну группу. Такая классификация могла быть полезной лишь на первоначальной стадии изучения антибиотиков, когда их число достигало нескольких десятков, а строение было известно у нескольких. В настоящее время, когда накопилось достаточно сведений о химии антибиотиков, более целесообразной является классификация, основанная на принципе их химического строения. Эта классификация дает возможность сопоставления ряда близких антибиотиков, выяснить особенности каждой группы соединений и изучать зависимость между их строением и биологической активностью.

Химическая классификация антибиотиков предложена проф. М. М. Шемякиным и сотрудниками, и, хотя она также на сегодня не является вполне совершенной в виду неполных сведений о химическом строении всех существующих ныне антибиотиков, но тем не менее она перспективна. По мере дальнейшего изучения антибиотиков, которое идет быстрыми темпами, эта классификация может развиваться, детализироваться и совершенствоваться.

## 1. Антиб

Весьма важны  
от тетрацикли  
бой в химичес  
К этой группе а  
мции), терра  
ученные тетра  
В основе хи  
конденсирован  
лен. Различаю  
ниях 10, 11, 12

Первым  
трацикли  
мицетом S  
тона, отку  
антибиоти  
(Biomyci  
tomyses  
мицин,  
10\*



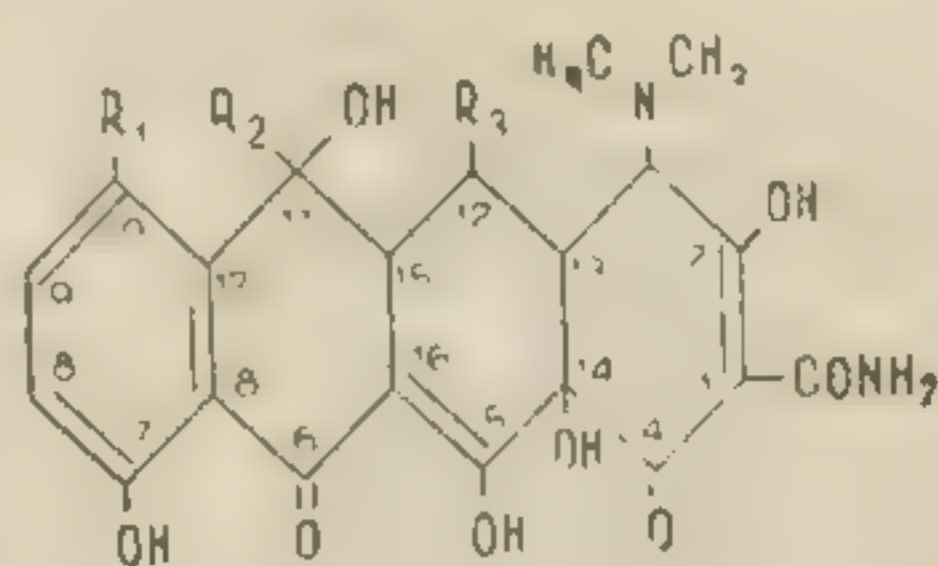
В соответствии с химической классификацией все антибиотики распределяются на следующие группы: алифатические антибиотики, алициклические (тетрациклины и др.), ароматические (хлоромитетин и др.); стрептомицины и родственные им антибиотики, антибиотики гетероциклического ряда (как например, азотсодержащие — пенициллины и др.), антибиотики — полипептиды (грамицидин и др.).

## 1. Антибиотики алициклического строения

### Тетрациклины

Весьма важную группу антибиотических веществ составляют тетрациклины, имеющие очень близкое сходство между собой в химической структуре и физиологическом действии. К этой группе антибиотиков относятся ауреомитин (биомитин), тетрамитин, тетрациклин и другие менее изученные тетрациклины.

В основе химической структуры тетрациклинов лежит конденсированная четырехядерная система — гидронафтацен. Различаются они по характеру заместителя в положениях 10, 11, 12.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1) 10-ХЛОРТЕТРАЦИКЛИН (БИОМИЦИН)	Cl	CH <sub>3</sub>	H
2) 12-ОКСИТЕТРАЦИКЛИН (ТЕТРАМИЦИН)	H	CH <sub>3</sub>	OH
3) ТЕТРАЦИКЛИН	H	CH <sub>3</sub>	H

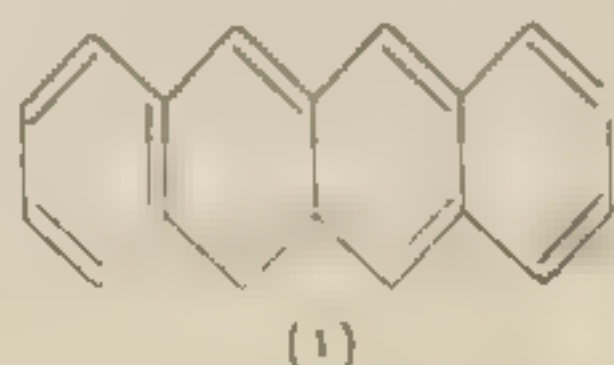
Первым антибиотиком этой группы был описан хлортетрациклин или ауреомитин (1948 г.), образуемый актиномицетом *Streptomyces aureofaciens*. Он окрашен в золотистые тона, откуда и получил свое название. В нашей стране этот антибиотик выпускается под названием биомитин (*Biomycinum*). В 1950 г. из культуральной жидкости *Streptomyces rimosus* был выделен окситетрациклин или тетрамитин, отличающийся от биомитина наличием гидроксиль-



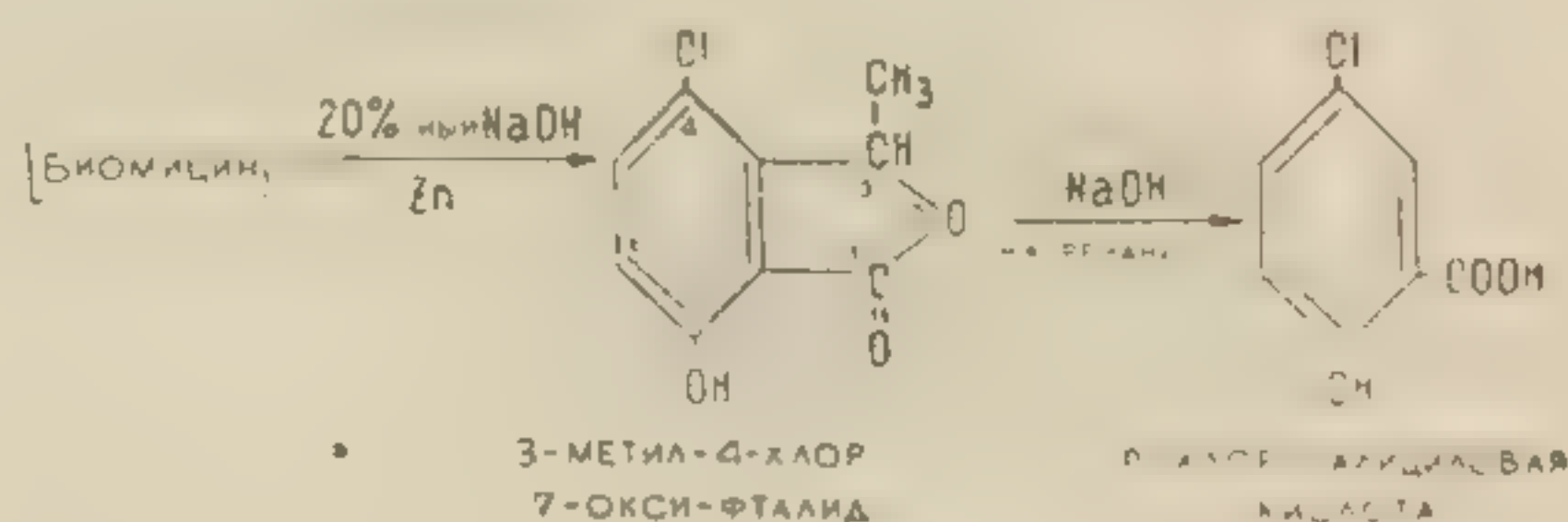
ной группы в положении 12. В 1953 г. был описан тетрациклин, как продукт каталитического восстановления хлортетрациклина. Несколько позже (1954—1955 гг.) были разработаны условия его биосинтеза из того же актиномицета, который дает хлортетрациклин.

Все тетрациклины получают биологическим путем. Химический синтез их пока не осуществлен. Химическая структура тетрациклинов устанавливалась по продуктам распада и различным превращениям их молекул.

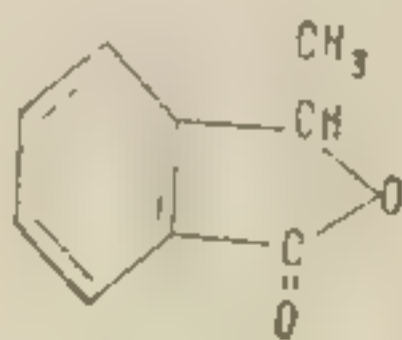
Основные пути доказательства строения тетрациклинов сводятся к следующему: при действии на тот или другой антибиотик водородом *in statu nascendi* в присутствии катализаторов Zn, Ni получают нафтацены (I), что указывает на тетрациклический характер антибиотиков.



При действии на биомицин 20% раствором щелочи в присутствии металлического цинка, ядро его разрушается и получается продукт распада следующего строения:



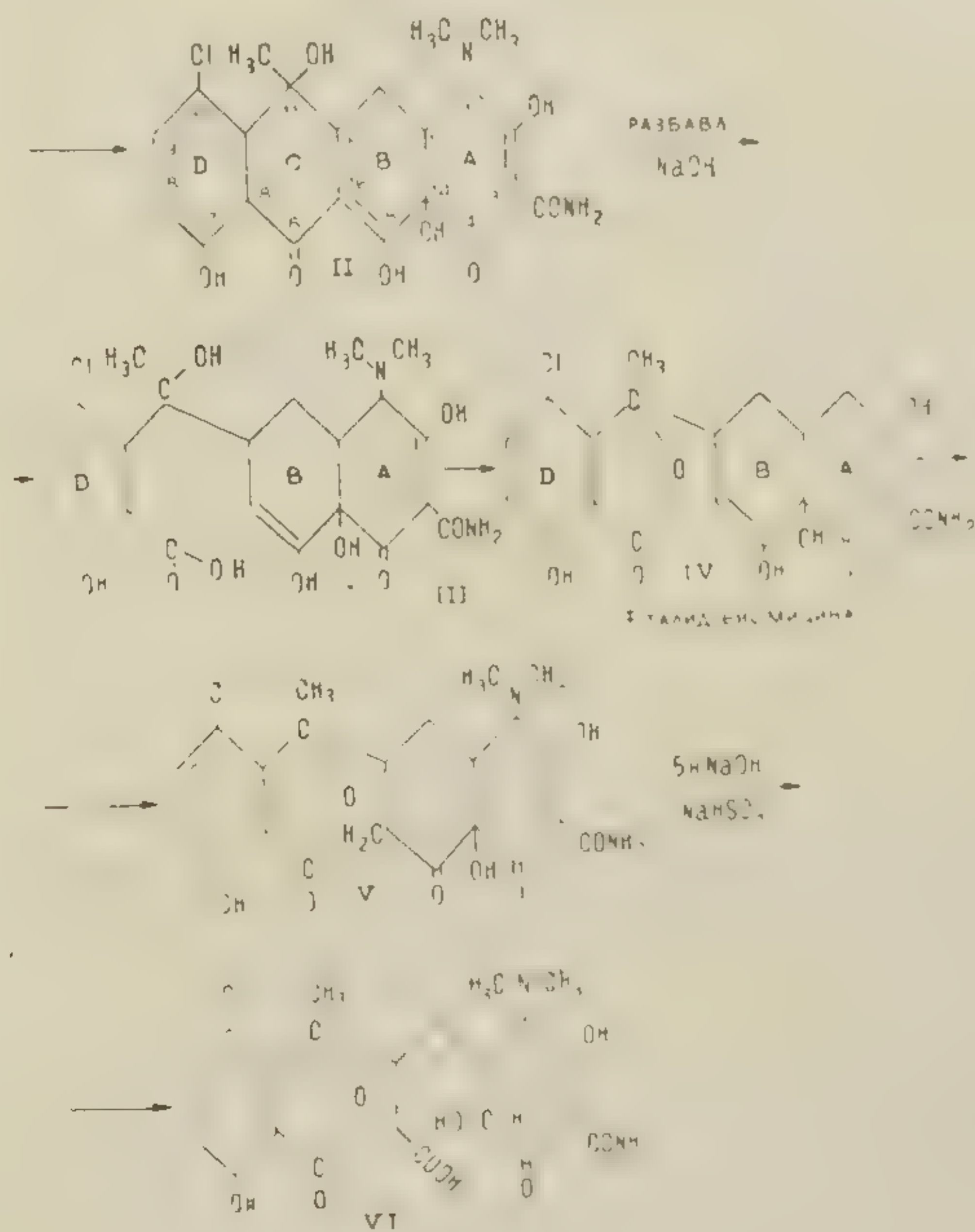
В случае тетраамицина в тех же условиях получается фталид следующего строения:



Получение фталида и p-хлорсалициловой кислоты доказывает наличие в молекуле антибиотиков ароматического кольца (кольцо Д).

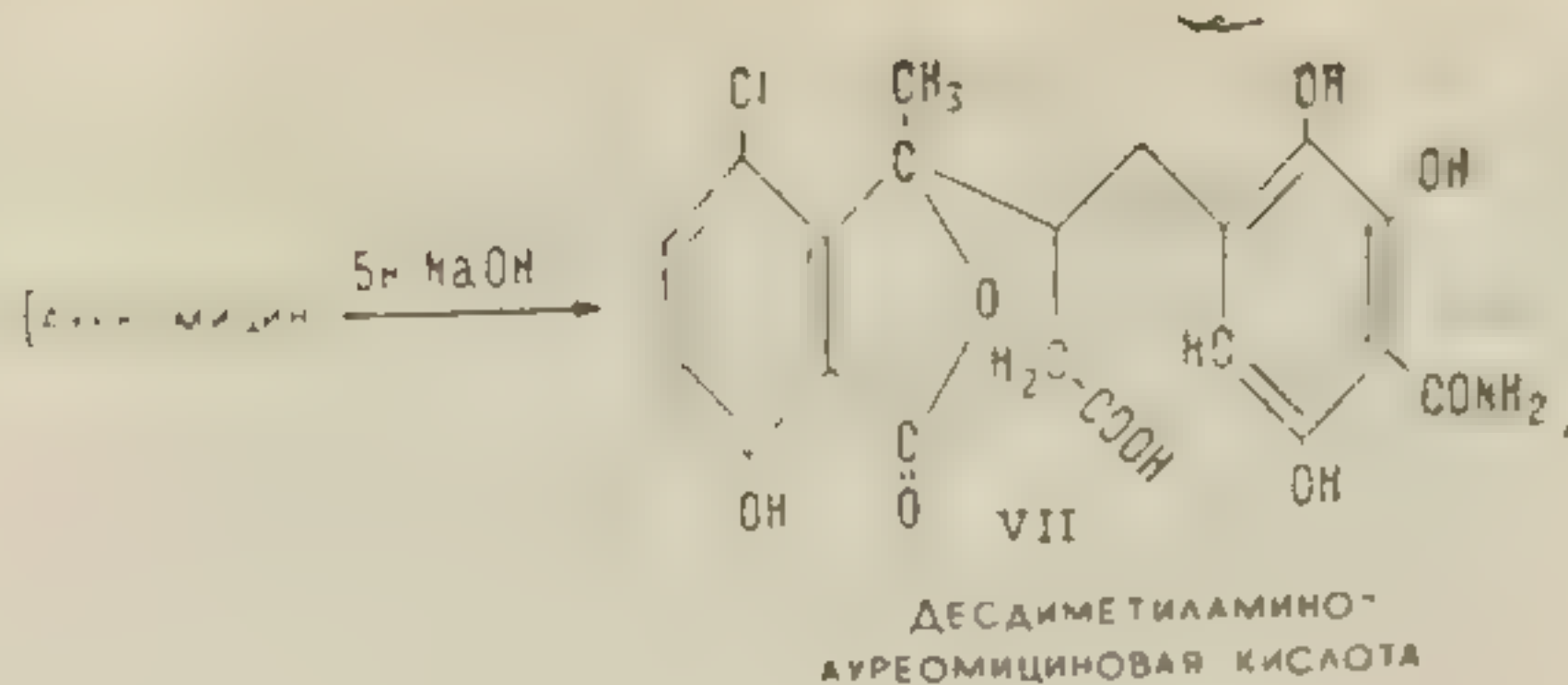


При действии на биоминин разбавленной щелочи при комнатной температуре происходит разрыв связи между углеродами в 6—16' положении кольца С (II) с образованием у С<sub>6</sub> карбоксильной группы (III). Этот карбоксил, отщепляя воду, с гидроксильной группой у С<sub>11</sub> образует фталидную группировку (IV), которая подтверждается кроме химических реакций еще ультрафиолетовым и инфракрасными спектрами. Одновременно идет изомеризация в кольце В, что приводит к изоауреомицину (V), а затем к ауреомициновой кислоте (VI).

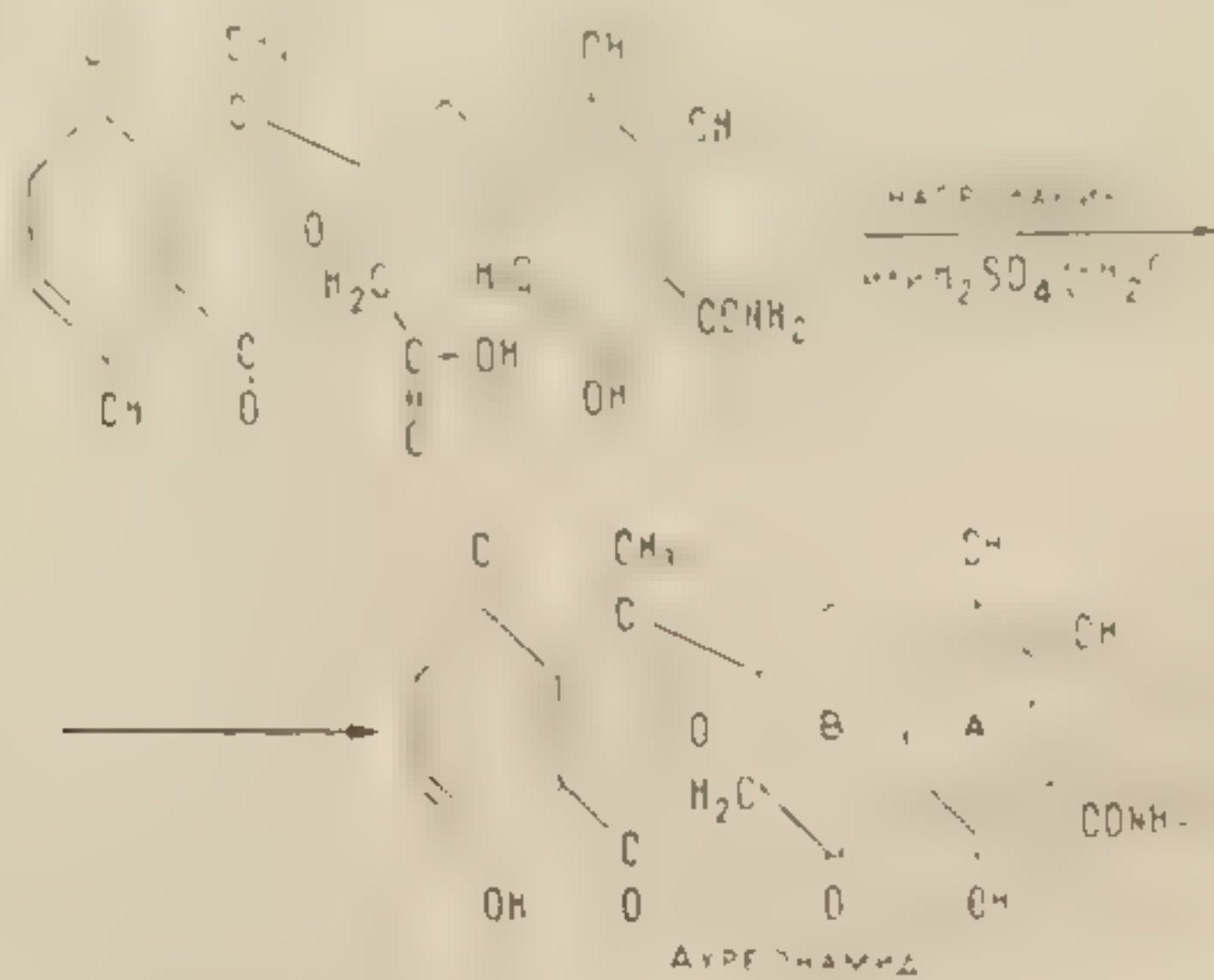


Если ауреомицин подвергать действию 5 н раствора щелочи без восстановителя, то получается десдиметилауреомициновая кислота (VII) (на месте отщепившейся диметиламиногруппы в положении 1 появляется гидроксил).





При нагревании полученной кислоты или при действии на нее серной кислоты она дегидратируется, превращаясь в соединение, которое называется ауреонамидом:



Эти превращения говорят о характере колец А и В.

По внешнему виду тетрациклины представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, горького вкуса, плохо растворимые в воде. В химическом отношении антибиотики тетрациклинового ряда являются амфотерными веществами, в связи с чем они легко образуют соли с различными кислотами (органическими и неорганическими), основаниями и щелочными и щелочно-земельными металлами. При нагревании с кислотами и щелочами инактивируются.

В определенных условиях растворы тетрациклинов флюоресцируют. Для качественного определения тетрациклинов предложено большое количество цветных реакций: с хлорным железом, различными кислотами, нитропруссидом натрия и др. Методы количественного определения тетрациклинов основаны на способности этих антибиотиков давать с различными реактивами окрашенные соединения, которые определяются колориметрически. В последние годы для качественного и количественного определения этих антибиотиков находят применение методы хроматографии на бумаге. До



сих пор продолжает широко использоваться микробиологический метод определения активности тетрациклинов.

Для характеристики доброкачественности тетрациклинов определяется pH их растворов, удельное вращение, удельный показатель поглощения. Проводят испытание на токсичность (см. ГФ IX, стр. 838).

Важным преимуществом тетрациклинов перед стрептомицинами и пенициллинами является их способность подавлять рост риккетсий и вирусов, устойчивых ко всем другим антибиотикам (кроме хлоромистина). Тетрациклины применяются для лечения, пневмонии, бруцеллеза, туляремии, коклюша, скарлатины, дизентерии, сибирской язвы, артрита, сыпного тифа и др. Кроме того, они применяются также для лечения желудочно-кишечных заболеваний, печени. Назначаются внутрь в виде порошков и таблеток и наружно — в виде мазей.

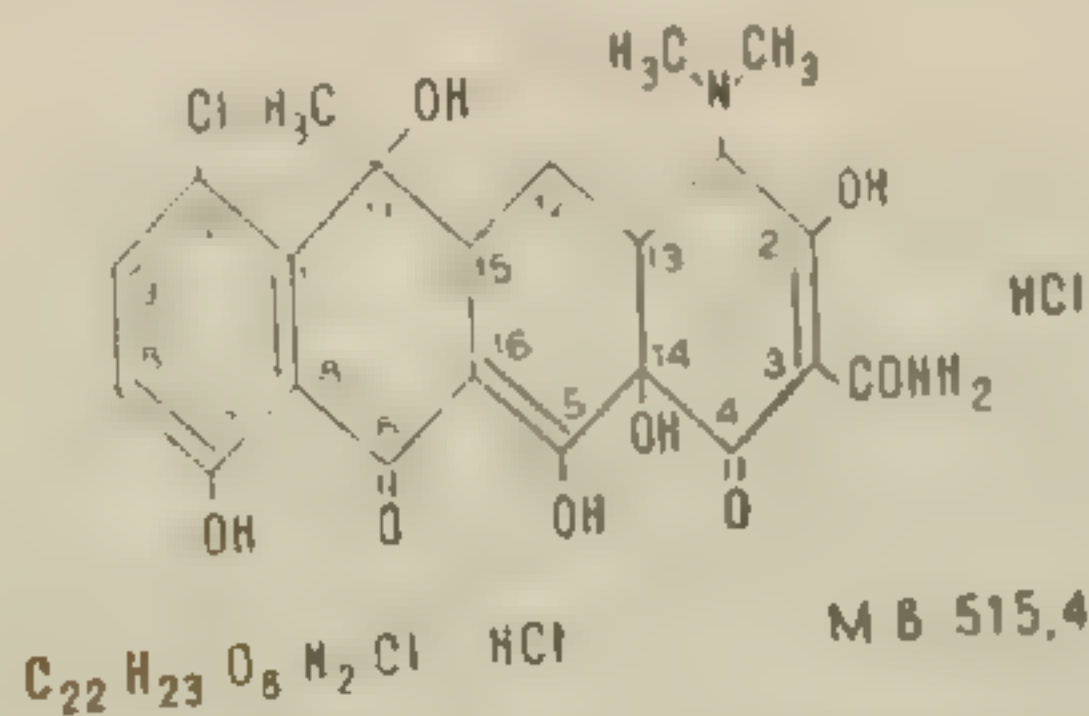
Выпускают препараты группы тетрациклинов в стеклянных, хорошо закупоренных банках оранжевого стекла с навинчивающимися крышками, залитыми парафином, или в полиэтиленовых пакетах по 0,5 кг и выше. Хранить следует в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Относятся к списку Б.

а) Хлортетрациклина гидрохлорид  
кристаллический

(Chlortetracyclini hydrochloridum crystallisatum)

Биомицин. Ауреомицин  
(Biomycinum. Aureomycinum)

(Гидрохлорид 10-хлор-1-диметиламино-3-карбамоил — 2, 5, 7, 11, 14-пентаокси — 4,6-диоксо-11-метил — 1, 4, 6, 11, 12, 13, 14, 18-октагидронафтацена).



Хлортетрациклина гидрохлорид — кристаллический порошок золотисто-желтого цвета, горького вкуса. Плохо растворяется в воде, хорошо в спирте. При нагревании в водных



растворах крепких кислот и щелочей инактивируется. Препарат термостабилен, он сохраняет свою биологическую активность при нагревании в течение 6 часов при 100°C.

Из реакций подлинности характерны следующие: 1) с  $\text{AgNO}_3$  в присутствии  $\text{HNO}_3$  обнаруживается  $\text{Cl}^-$  (подтверждение гидрохлорида); 2) при действии на водный раствор препарата 2 н. раствором  $\text{HCl}$  и нагревании на кипящей водяной бане наблюдается интенсивно-желтая окраска; 3) фильтровальная бумага, смоченная водным раствором препарата и высушенная при облучении ультрафиолетовым светом, обнаруживает золотисто-желтое свечение. Щелочные растворы биомицина (рН 7—9) в ультрафиолетовом свете дают голубую флуоресценцию; 4) при действии спиртового раствора  $\text{FeCl}_3$  наблюдается коричневая окраска (фенольный гидроксил).

От концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  препарат окрашивается последовательно в синий, зеленый, оливковый цвет, а при разбавлении водой в золотисто-оранжевый цвет. Содержание террамицина в 1 мг препарата должно быть не менее 900 ЕД. На свету при длительном хранении темнеет. Биомицин быстро разрушается в щелочной среде, тогда как в кислой среде относительно стоек. Биомицин мало токсичен, но при длительном применении наблюдаются нежелательные побочные явления: поражение кожи и слизистых оболочек ротовой полости, желудочно-кишечного тракта. Появляется тошнота, рвота и расстройство кишечника. Эти явления связаны с усиленным ростом дрожжевых грибов, называемых *Candida albicans*. В обычных условиях эти микроорганизмы безвредны и постоянно обитают в нашем организме, последний на них не реагирует, если их количество не превышает нормы.

Обилие *Candida albicans* вследствие стимулирования биомицином их роста и вызывает те токсические явления, которые указаны выше. Для снятия этих нежелательных побочных явлений применяют противогрибковые антибиотики, как например, нистатин — антибиотическое вещество, продуцируемое *Streptomyces noursei*.

## 2. Антиби

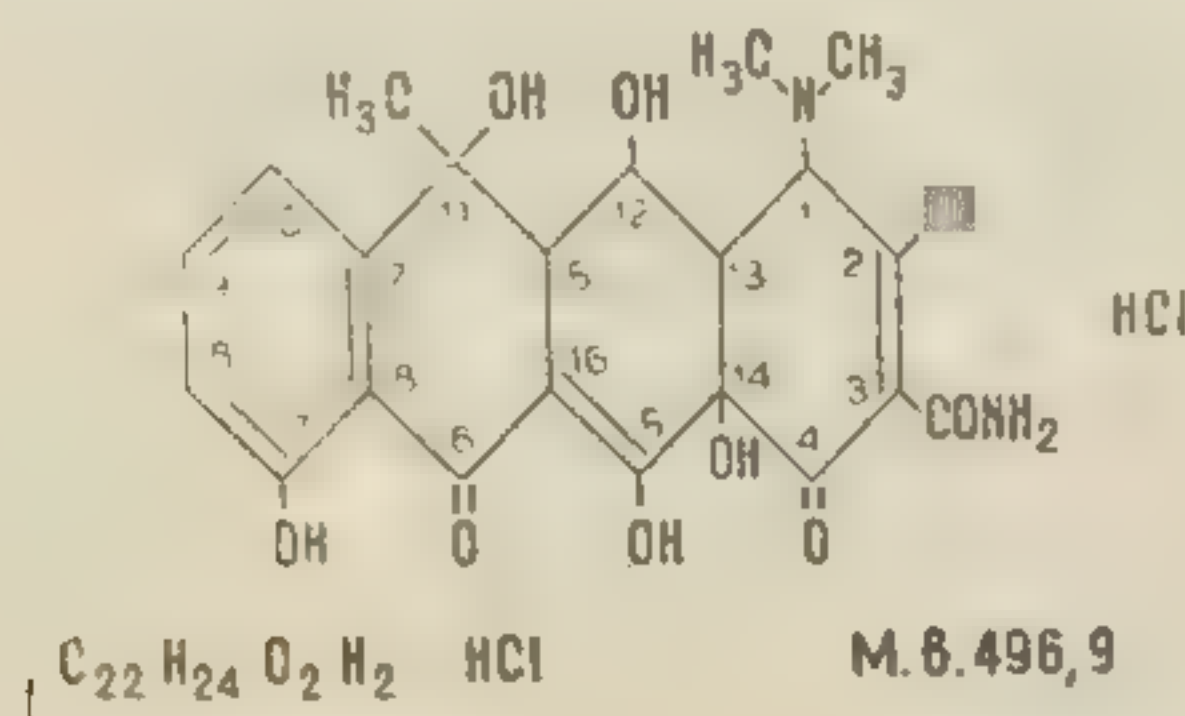
Хлоромидетин  
Хлоромидетин с  
в антибиотическом отноше  
но против грамми  
терий, но и риккет  
рые не поддавали  
ков и других лек  
тиф, бруцеллез, з  
В 1947 г. ста  
ся почвенным а  
годаря широком  
влек к себе бол  
чено его химиче  
американскими  
с группой сот  
по синтезу ана  
его строением



6) Окситетрациклина гидрохлорид  
кристаллический

(Oxytetracyclini hydrochloridum crystallisatum)

Тетраамицин хлористоводородный  
(Tetramycinum hydrochloricum)



Кристаллический порошок желтого цвета, горького вкуса. Гигроскопичен, хорошо растворим в воде, трудно в спиртах, нерастворим в хлороформе и эфире. При действии конц.  $H_2SO_4$  появляется пурпурно-красное окрашивание. Наличие фенольного гидроксила обуславливает коричневую окраску от действия  $FeCl_3$ .

Активность тетраамицина определяется биологическим методом (ГФ IX, стр. 838). Содержание тетраамицина в 1 мг препарата должно быть не менее 870 ЕД. На свету при длительном хранении препарат темнеет, активность при этом не снижается.

## 2. Антибиотики ароматического строения

### Хлоромидетин (левомицетин, синтомицин)

Хлоромидетин относится к группе весьма ценных в терапевтическом отношении антибиотиков. Он действует не только против грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и риккетсий, вызывающих такие заболевания, которые не поддавались воздействию ранее известных антибиотиков и других лекарственных средств — брюшной и сыпной тиф, бруцеллез, холера и др.

В 1947 г. стало известно, что хлоромидетин продуцируется почвенным актиномицетом *Streptomyces venezuelae*. Благодаря широкому диапазону действия этот антибиотик привлек к себе большое внимание химиков. Было подробно изучено его химическое строение и в 1949 г. осуществлен синтез американскими химиками и затем проф. М. М. Шемякиным с группой сотрудников. Последние провели большую работу по синтезу аналогов хлоромидетина и изучению связи между его строением и антибиотическим действием.

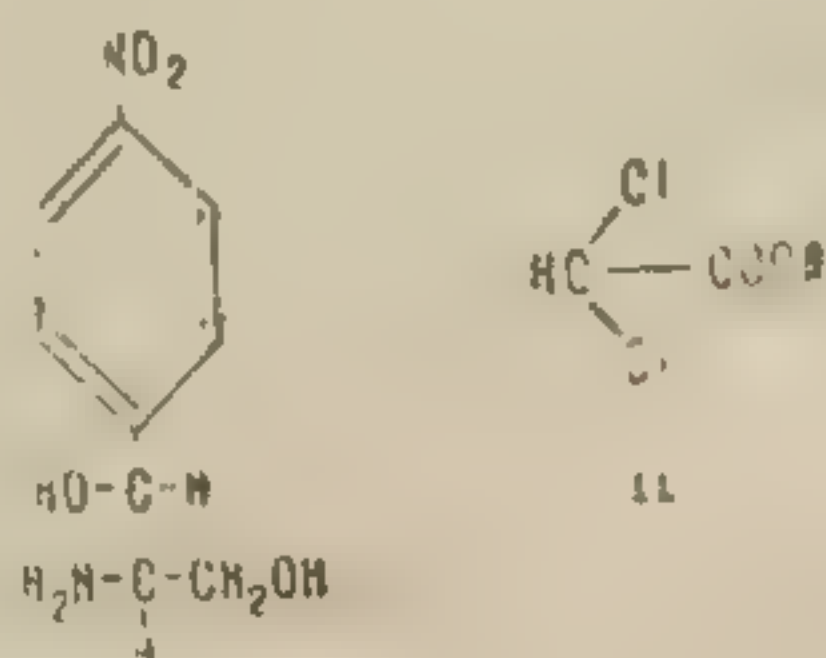


Синтетический препарат хлоромидетина был назван левомидетином, а его рацемат — синтомицином.

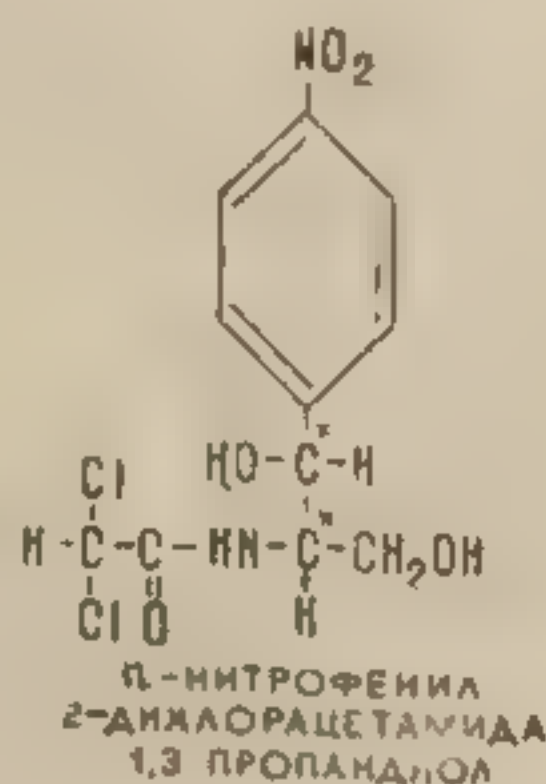
С помощью спектров поглощения была установлена принадлежность хлоромидетина к производным п-замещенных нитробензолов:



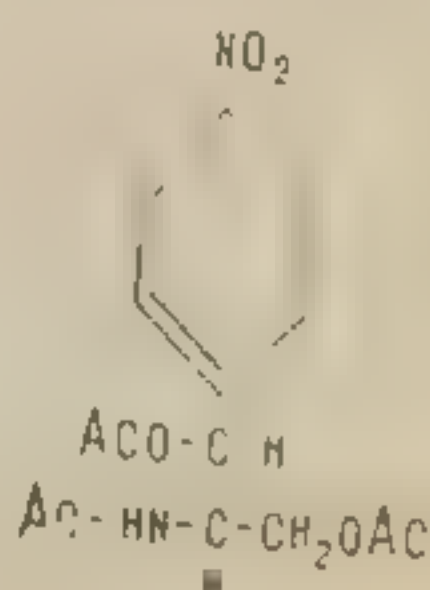
При гидролизе хлоромидетина получается соединение, содержащее аминогруппу — основание хлоромидетина (I) и дихлоруксусная кислота (II).



При конденсации полученных продуктов гидролиза снова получается хлоромидетин, который структурно изображается следующим образом:



Гидроксильные группы в алифатической цепочке, а также наличие замещенной аминогруппы были доказаны ацетилированием основания хлоромидетина.

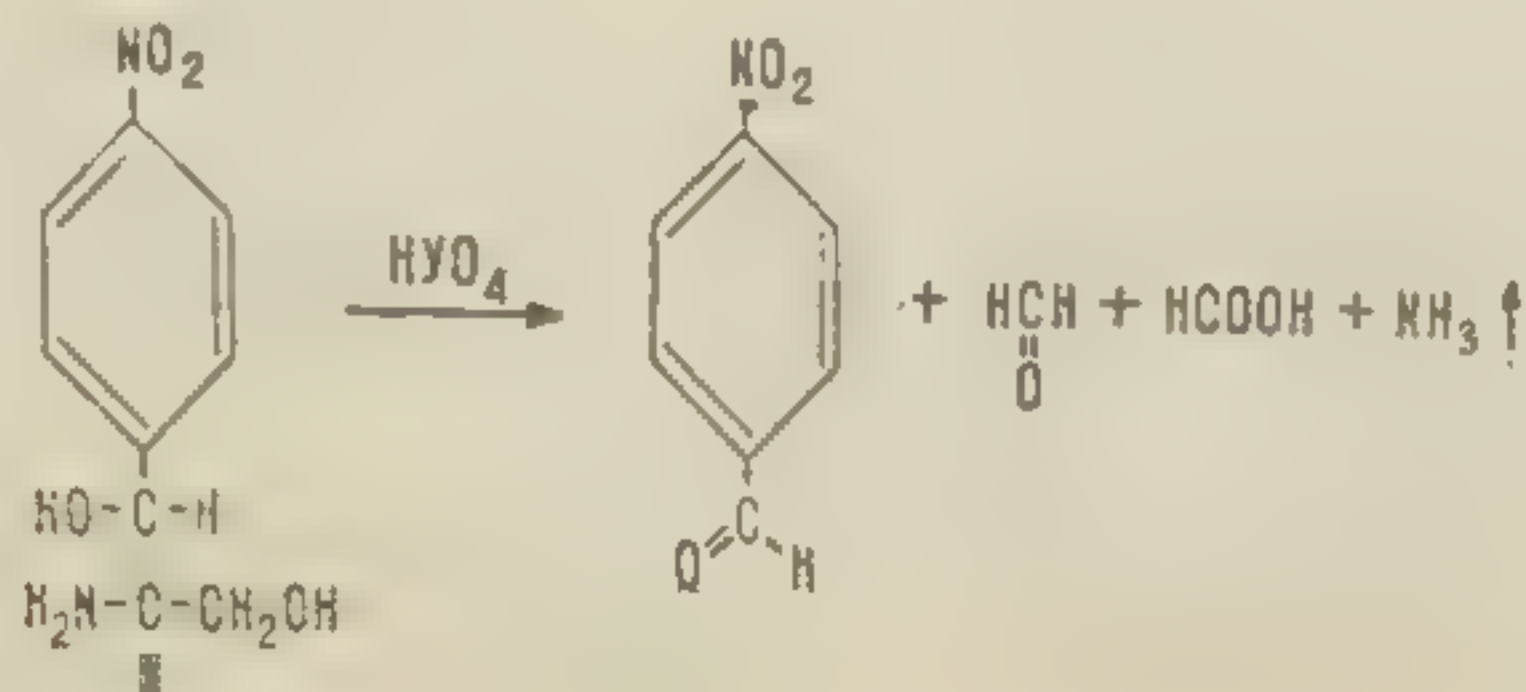


При восстановлении с нитро, которая при азокраске. Метина имеет

Хлоромидетин, содержащее дитерино, возмров, из кот1-трео-изомВ соедине все замеуглерода пьреизомеро

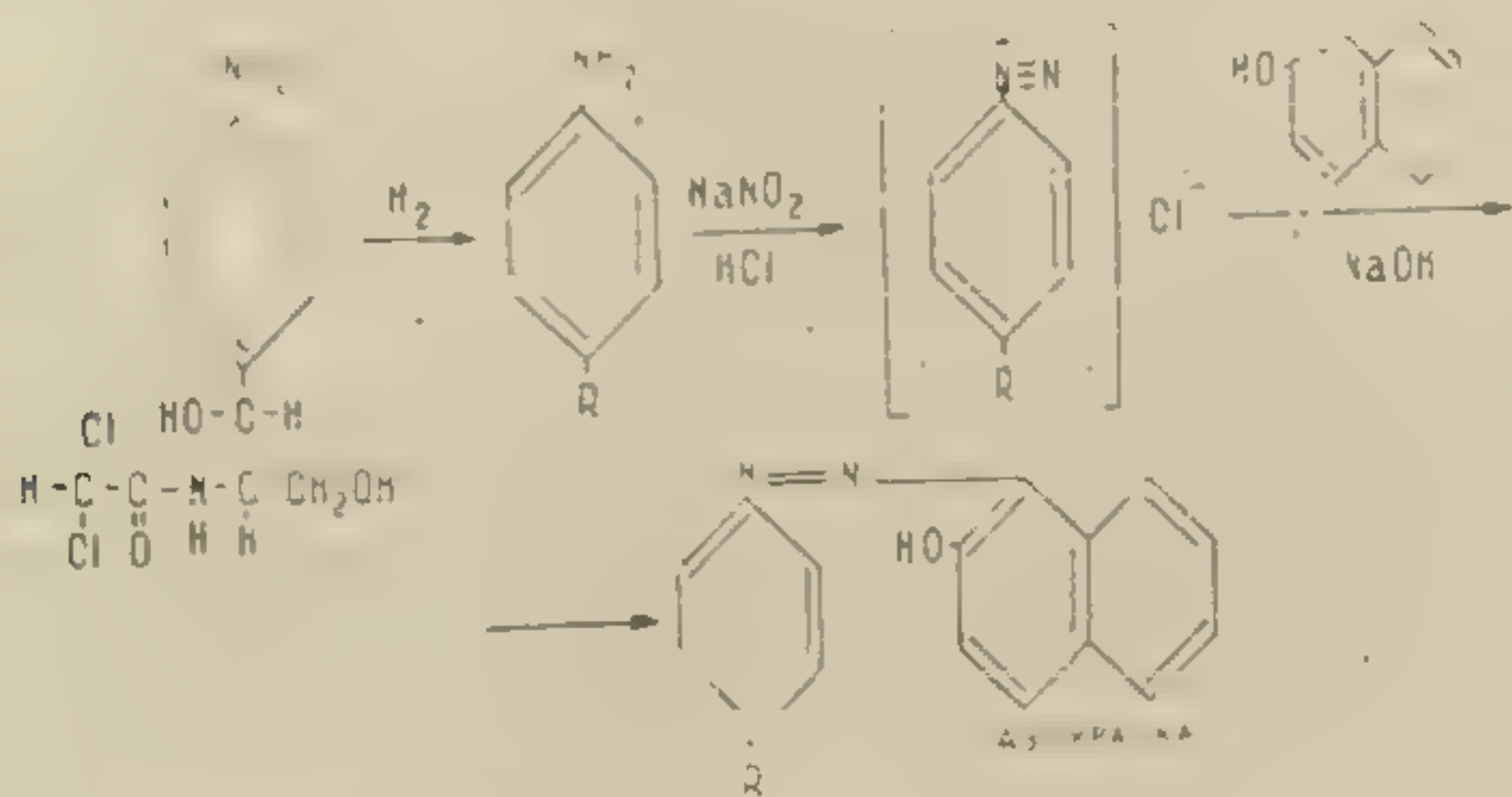


При окислении йодной кислотой ( $\text{HIO}_4$ ) основания хлоромицетина, в качестве продуктов окисления получают п-нитробензальдегид, формальдегид, муравьиная кислота и аммиак.



Образование  $\text{CH}_2\text{O}$  доказывает наличие первично-спиртовой группы в молекуле, а  $\text{NH}_3$  указывает на наличие аминогруппы.

При восстановлении хлоромицетина образуется вещество, дающее с нитритом натрия в кислой среде соль диазотия, которая при сочетании с  $\beta$ -нафтолом в щелочной среде дает азокраску. Это говорит о том, что в молекуле хлоромицетина имеется ароматическая нитрогруппа.

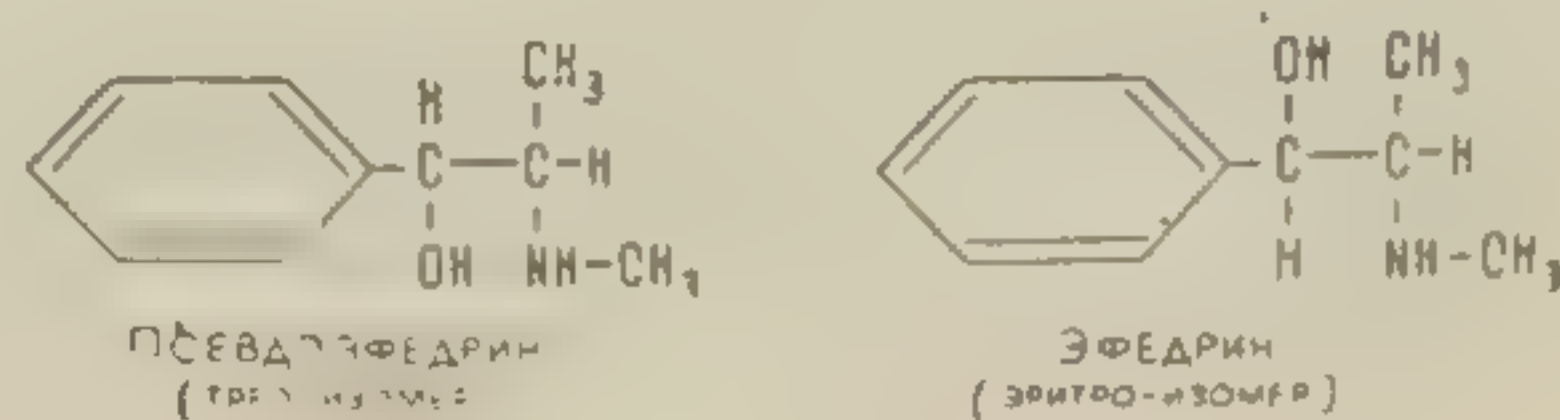


Хлоромицетин оптически деятельное соединение, содержащее два асимметрических атома углерода. Следовательно, возможно существование четырех оптических изомеров, из которых только один обладает лечебным действием (1-трео-изомер).

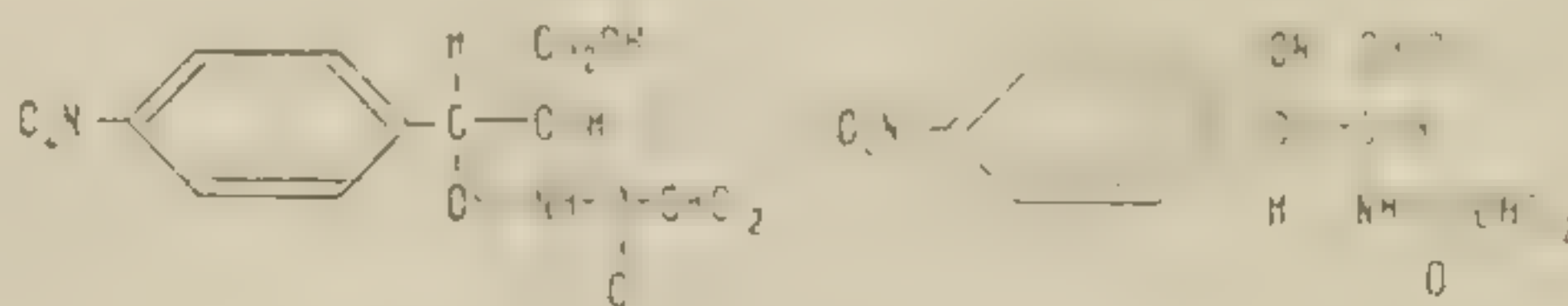
В соединениях с двумя центрами асимметрии, у которых не все заместители при одном из асимметрических атомов углерода повторяются при другом, имеет место 2 рода стереоизомеров: трео- и эритро-изомеры.



Впервые этот вид изомерии наблюдали на эфедрине и псевдоэфедрине.

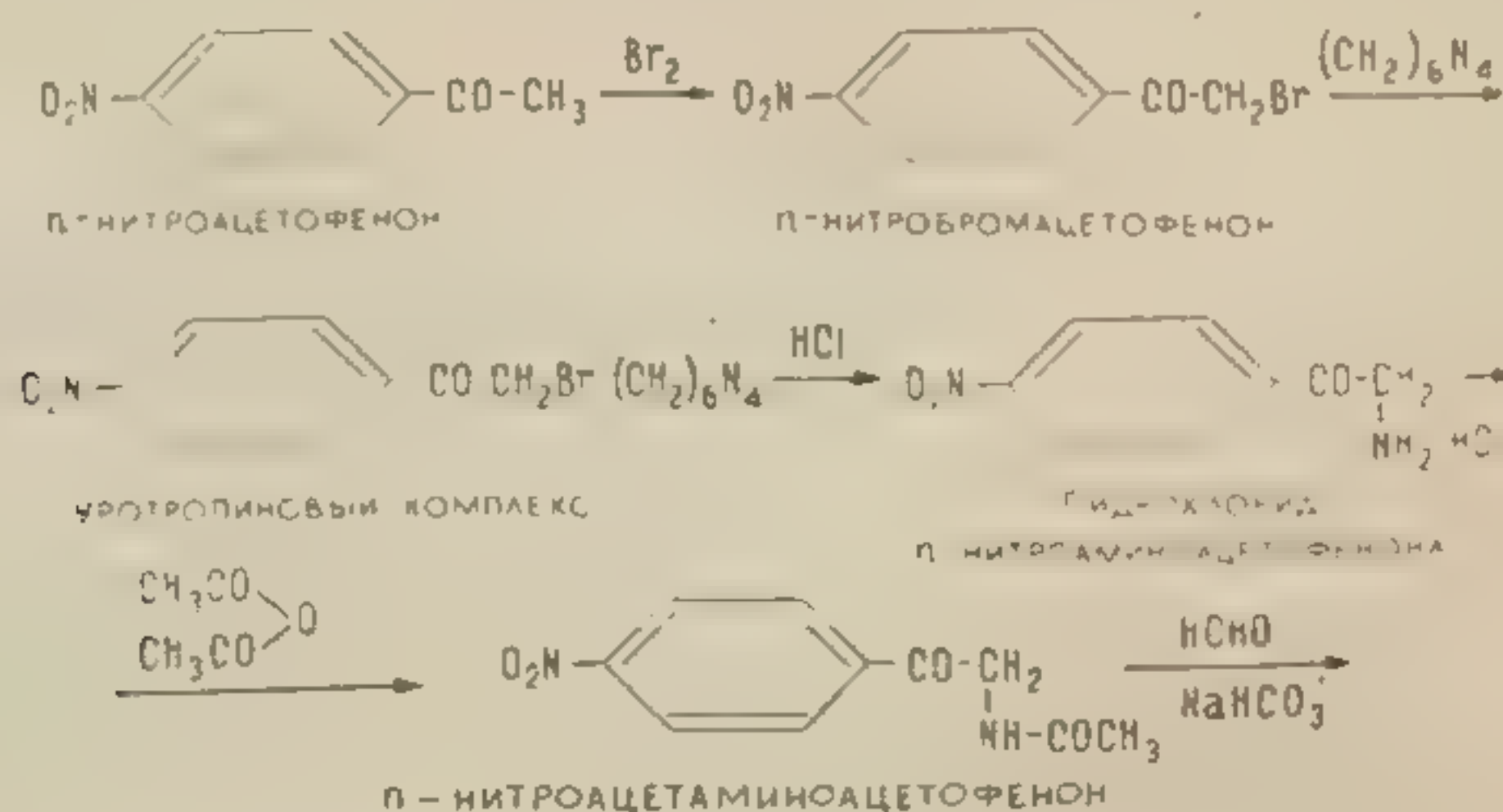


Хлоромидетин по своему строению очень близок к группе эфедрина, аналогично ему пространственные изомеры хлоромидетина изображаются следующим образом:

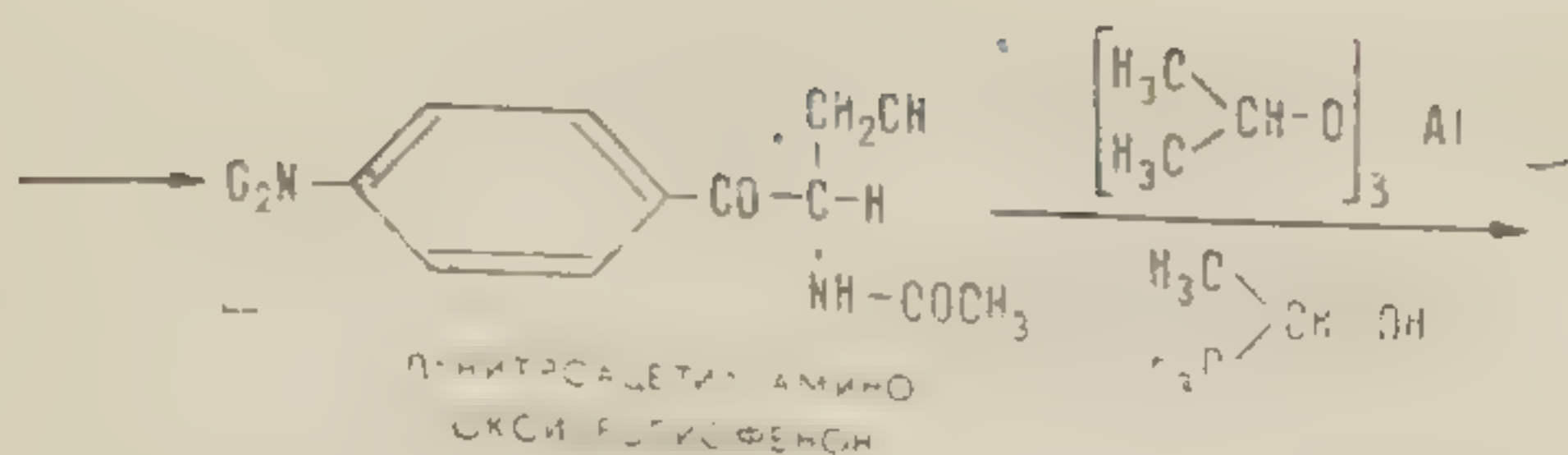


Как видно, трео-изомер хлоромидетина по стереохимической конфигурации аналогичен псевдоэфедрину, а эритро-изомер — эфедрину. Каждая из этих форм может быть лево (—) и правовращающей (+). Природный хлоромидетин соответствует 1-трео-форме. Обе эритро-формы (+ и —) очень токсичны и поэтому не применяются в медицине.

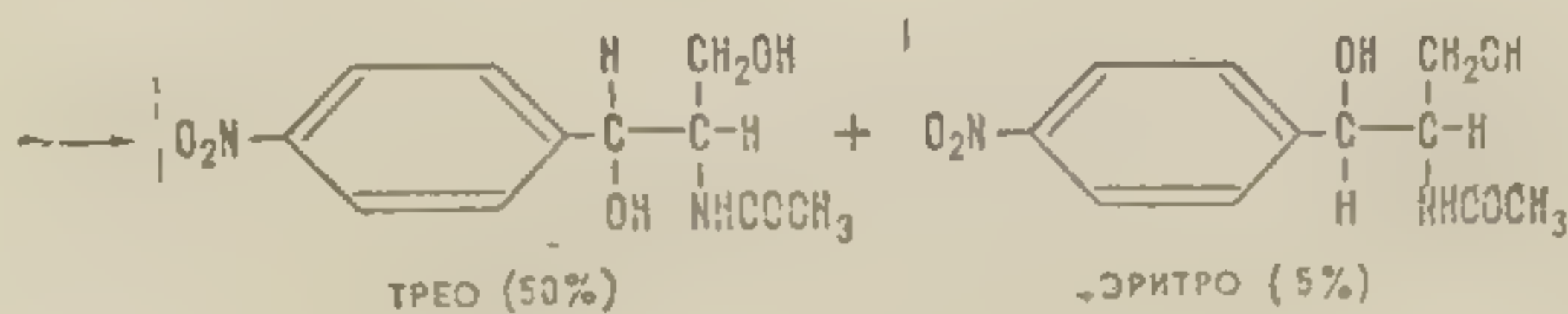
**Синтез левомидетина.** Предложено очень много методов синтеза левомидетина. Наибольшего внимания заслуживает синтез, основанный на получении и последующем восстановлении производных пропиофенона. Этот метод, несмотря на многостадийность, имеет то преимущество, что на большинстве стадий дает высокие выходы продуктов и преимущественно трео-формы. Кроме того, исходные вещества для синтеза являются весьма доступными соединениями.



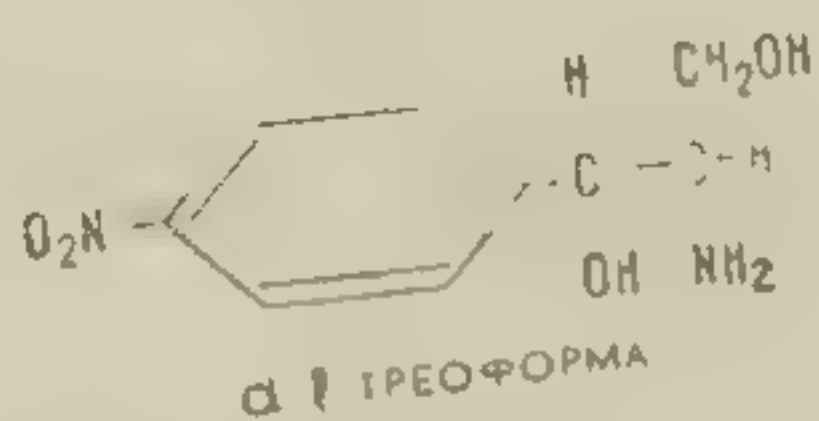




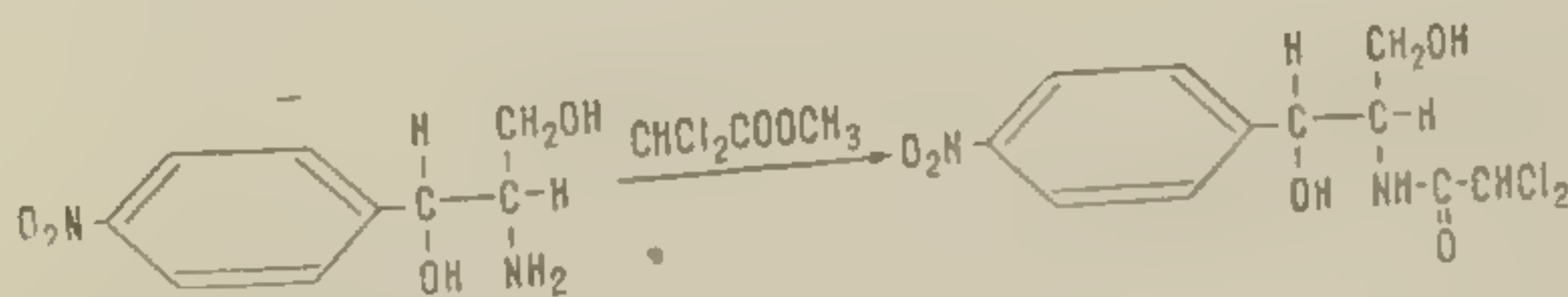
После восстановления изопропилатом алюминия п-нитро-ацетиламинооксипропиофенона получается смесь трео- и эритро-изомеров:



Эти две формы разделяют фракционной кристаллизацией, для чего используют их различную растворимость в хлороформе, этилацетате и др. растворителях. Выделенную трео-форму омыляют и получают рацемат основания левомицетина:



Этот рацемат разделяют на антиподы с помощью d-винной или d-камфарсульфоновой кислоты. Левовращающий изомер трео-формы обрабатывают эфиром дихлоруксусной кислоты\* и получают левомицетин:



\* Ацилирование производится метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты, так как он не затрагивает гидроксильных групп.



Если действовать на нерасщепленную d-1-трео-форму эфиром дихлоруксусной кислоты, то получается синтомицин, который является рацематом левомецетина. Левовращающий трео-изомер идентичен природному антибиотику хлоромецетину. Среди трео-изомеров d-форма обладает 0,5 % активности левовращающего изомера, а рацемат — 50% активности левомецетина. Тем не менее, синтомицин по терапевтическому действию не уступает левомецетину и применяется наряду с ним при тех же заболеваниях.

Молекула левомецетина специфична, изменение отдельных группировок или функциональных групп приводит к снижению или полному уничтожению активности антибиотика. Так, например, восстановление нитрогруппы или ее перемещение в орто- или мета-положение в отношении цепи приводит к инаktivации вещества. При отщеплении дихлоруксусной кислоты активность препарата резко снижается. Свободное основание левомецетина обладает всего 2% активности антибиотика. Если заменить дихлоруксусную кислоту на монохлоруксусную или уксусную, то это приводит к снижению активности препарата до 86%. А перемещение p-нитрофенильного остатка из первого во второе положение 2-амино-1-3-пропандиольной цепи может привести к полной потере активности. Полное уничтожение биологической активности антибиотика может наблюдаться при окислении вторично-спиртовой группы в 1-м положении пропандиольной цепочки до кетогруппы.

В настоящее время синтезировано большое количество различных аналогов левомецетина, однако в медицинской практике до сих пор находят применение лишь левомецетин (*Laevomycetinum*) и синтомицин (*Synthomycinum*). И тот и другой препараты представляют собой белые или белые с желтовато-зеленоватым оттенком кристаллические порошки горького вкуса, труднорастворимые в воде, легко в спирте. Температура плавления их 148—151°.

Одинаковая конфигурация строения молекулы левомецетина и синтомицина определяет общность химических свойств, а также реакций их подлинности. Так, при нагревании левомецетина или синтомицина с 15% раствором щелочи появляется красно-оранжевое окрашивание, которое постепенно усиливается. После этого выпадает кирпично-красного цвета осадок (основание) и появляется запах аммиака. По отделении осадка основания левомецетина (синтоми-

...кислоты при  
...много  
...данн  
...своих: б  
...ядро  
...азокра  
...метрический  
...гидролиз  
...физико-хими  
...снект  
...левомецетин и  
...тифа и  
...туляремии, го  
...которые вызы  
...левомецетин и  
...и таблетках.  
...синтомицина мо  
...сия: раздражен  
...ые сыпи, возбуж  
...Хранить преп  
...те, так как под  
...окрашивание.  
...левомецетин  
...Для лечения  
...ваний кожи и  
...наружного сред  
...метанообразно  
...10% эмульсии  
...и 100 г.



цина) в фильтрате, подкисленном азотной кислотой с добавлением  $\text{AgNO}_3$ , определяется  $\text{Cl}^-$ .

Кроме данной реакции, рекомендованной фармакопеей, существуют и другие, главным образом, цветные качественные реакции: с концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , с пиридином и щелочью, с пикриновой или динитросалициловой кислотами, с гидроксиламином,  $\text{FeCl}_3$  и др.

Левомецетин отличается от синтомицина лишь тем, что, являясь оптически деятельным соединением, имеет определенное удельное вращение от  $+17$  до  $+20^\circ$  (5% раствор в  $95^\circ$  спирте).

Количественное содержание левомецетина (синтомицина) определяется методом диазотирования после восстановления нитрогруппы цинковой пылью в присутствии соляной кислоты при нагревании (фармакопейный метод).

Предложено множество и других методов количественного определения данных препаратов, основанных на их химических свойствах: броматометрический метод (бромируется ароматическое ядро), колориметрический, основанный на образовании азокраски после восстановления нитрогруппы, аргентометрический метод определения ионов хлора после щелочного гидролиза и другие.

Из физико-химических методов для левомецетина могут применяться спектрофотометрический и поляриметрический.

Левомецетин и синтомицин применяются для лечения брюшного тифа и паратифа, дизентерии, бруцеллеза, коклюша, туляремии, гонорреи, сыпного тифа и других заболеваний, которые вызываются вирусами.

Левомецетин и синтомицин применяются внутрь в порошках и таблетках. При длительном применении левомецетина и синтомицина могут возникать нежелательные побочные явления: раздражение слизистых оболочек полости рта, кожные сыпи, возбуждение нервной системы.

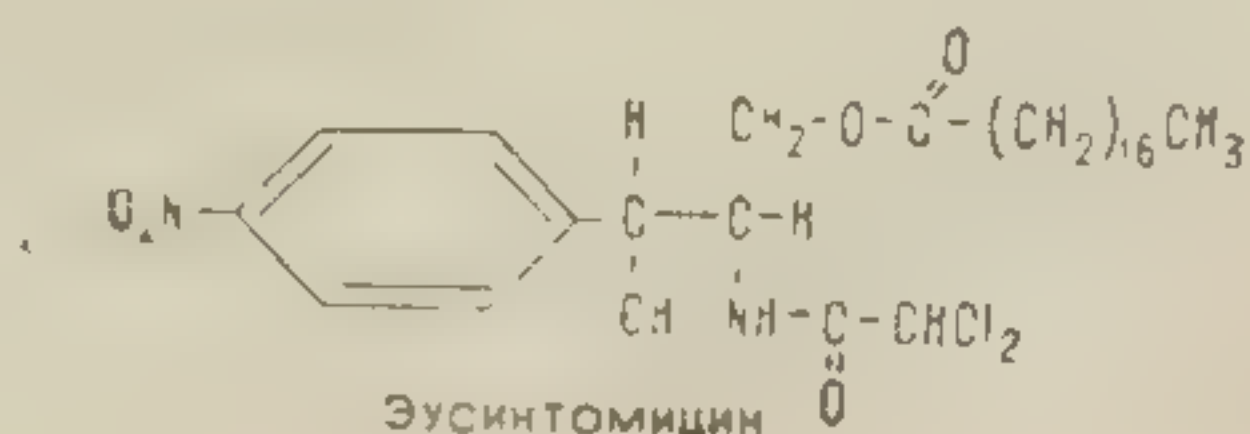
Хранить препараты следует в защищенном от света месте, так как под влиянием света они приобретают желтое окрашивание.

Левомецетин и синтомицин относятся к списку Б.

Для лечения гнойных ран, гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек применяется в качестве наружного средства эмульсия синтомицина, имеющая вид сметанообразной массы. Выпускается в виде 1, 5 или 10% эмульсии в плотно закрытых банках по 10, 20, 50 и 100 г.



В медицинской практике применяется также эусинтомицин (Eusynthomycinum), представляющий собой стеариновый эфир синтомицина. Этот препарат был предложен ВНИХФИ. В отличие от синтомицина он не имеет горького вкуса.



По внешнему виду это кристаллический порошок, серовато-зеленого цвета. В воде нерастворим, но растворим в органических растворителях. Температура плавления — 84—87°.

В связанном виде содержит только 55% синтомицина, в связи с чем применяется в больших дозах. Эусинтомицин расщепляется в организме на синтомицин и стеариновую кислоту. Действующим веществом является синтомицин.

Отсутствие горького вкуса позволяет применять этот препарат и в детской практике. Дает те же побочные явления, что и синтомицин. Выпускается препарат в виде порошка и таблеток. Хранить следует в хорошо закупоренных стеклянных банках, в защищенном от света месте. Относится к списку Б.

### 3. Стрептомицины

Способностью вырабатывать антибиотические вещества обладают не только плесени и микробы, но и лучистые грибки (актиномицеты), обитающие в почвах. Советские ученые первыми обратили внимание на явление антагонизма между актиномицетами и бактериями. В результате исследований в этой области, которые начались у нас в 1935—1937 гг., было установлено, что почти 50% всех актиномицетов проявляют антибиотическое действие. Широкое изучение лучистых грибов привело к открытию в 1944 г. ценнейшего антибиотика стрептомицина.

Стрептомицин образуется определенными штаммами лучистого грибка *Streptomyces griseus*. Кроме стрептомицина этот грибок образует и ряд других антибиотиков, из которых лечебным действием обладает дигидрострептомицин. Остальные (оксистрептомицин, маннозидострептомицин), хотя и



очень близки по химическому строению, но как лекарственные средства менее интересны и в медицине не применяются.

Стрептомицин обладает весьма высокой активностью не только к грамположительным, но и к грамотрицательным и кислотоустойчивым бактериям. В этом отношении он имеет преимущество перед пенициллином, который к последним двум видам бактерий не проявляет активности. Высокую активность стрептомицина проявляет к возбудителю туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis hominis*.

Стрептомицин получают в промышленности исключительно биологическим путем. Процесс производства стрептомицина во многом напоминает производство пенициллина. Важнейшими этапами производства являются: 1) подготовка питательной среды и проращивание спор для посева, 2) процесс ферментации, 3) выделение и очистка полученного продукта.

В качестве питательной среды применяется водный раствор, содержащий 1—2% глюкозы, соевую муку (2—4%), кукурузный экстракт (0,25—3%), аммониевые соли (0,3—0,6%), хлорид натрия (0,25—0,5%), соли кальция (0,3—0,8%). Используются также среды, не содержащие соевой муки, кукурузного экстракта. Например, часто применяются питательные среды следующего состава: глюкоза (2—2,5%), сульфат аммония (0,4%), молочная кислота (0,6%), бикарбонат натрия (1%), хлорид натрия (0,2%),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,05%) и небольшое количество сульфатов  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ . Избыток ионов  $\text{PO}_4'''$  а также  $\text{Fe}^{2+}$  и др. тяжелых металлов приводит к значительному снижению образования стрептомицина. Необходимыми условиями процесса ферментации являются:

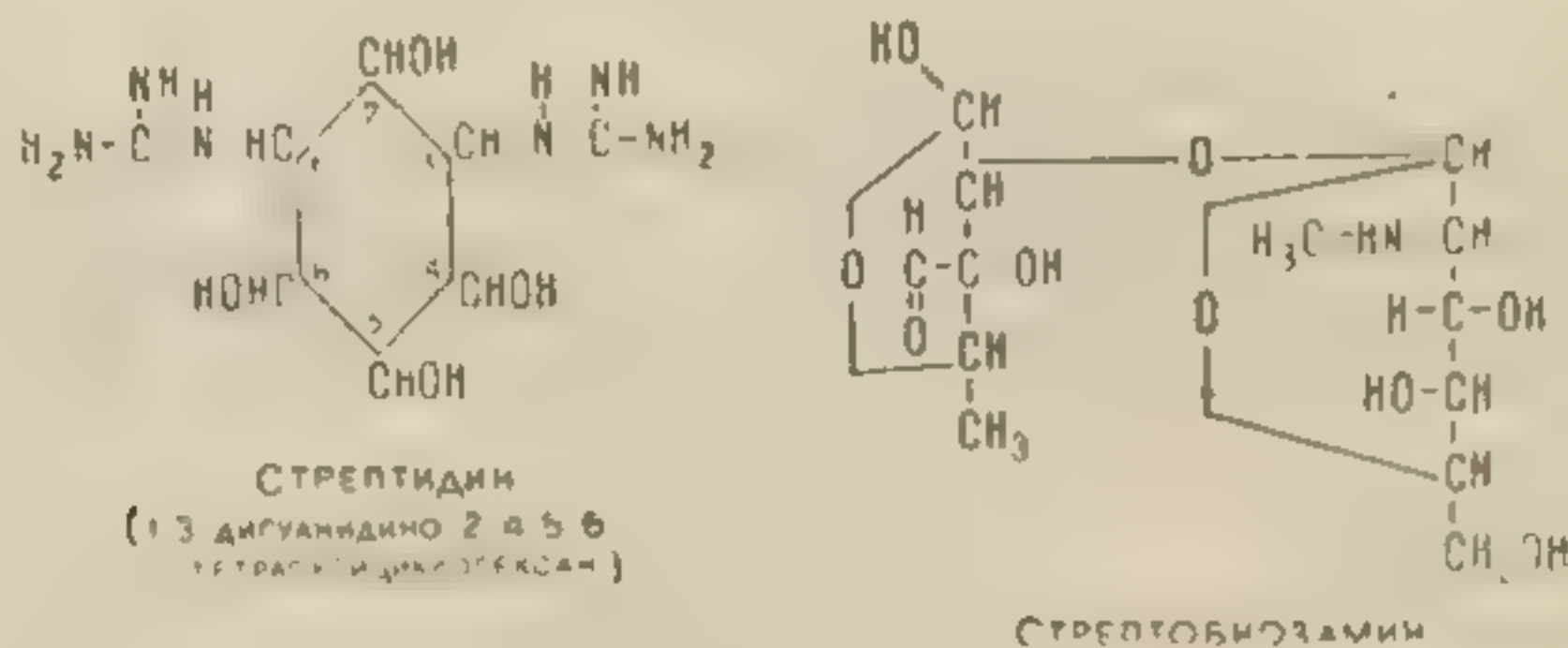
1) продолжительность процесса 80—120 час. (в зависимости от культуры актиномицета и среды); 2) температура 26—28°; 3) pH среды начальная 6,5, в конце производства — 8—8,5; 4) степень аэрации — 0,5—1,0 л воздуха на 1 литр жидкости (среды); 5) энергичное перемешивание; 6) стерильность среды, воздуха и оборудования. При соблюдении этих условий содержание стрептомицина в получаемой культуральной жидкости составляет 0,05—1,0 г/л.

Для извлечения стрептомицина из культуральной жидкости и его очистки предложено очень много методов, но наиболее распространенным в настоящее время является метод, основанный на применении катионообменных смол. Раствор стрептомицина пропускают через ряд колонок с катионитами, на которых адсорбируется антибиотик. При действии растворов минеральных кислот происходит вытеснение адсорби-

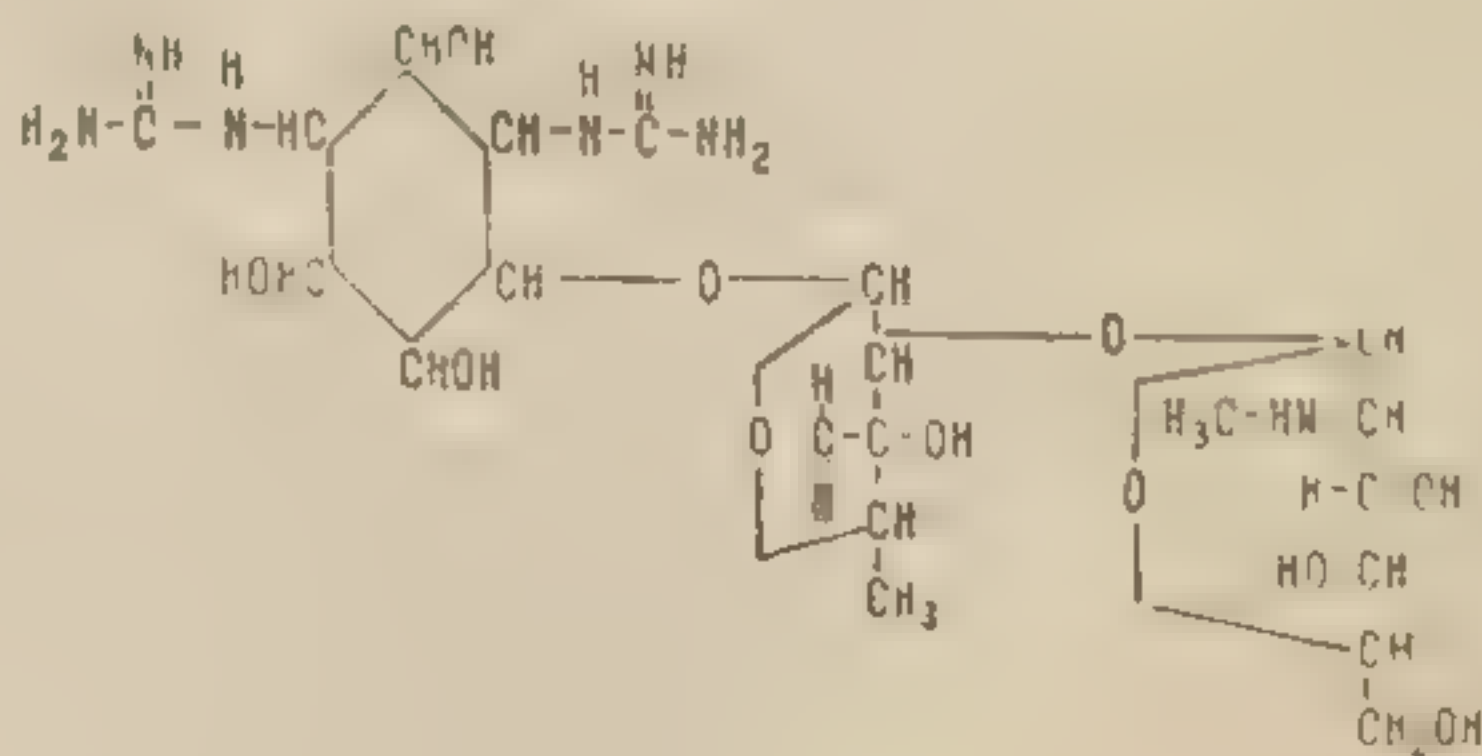


рованного антибиотика, при этом получают высококонцентрированные и достаточно очищенные растворы стрептомицина. Далее различными методами проводят окончательную очистку стрептомицина.

Установление строения молекулы стрептомицина проводилось путем изучения продуктов его распада. При гидролизе стрептомицина разбавленными кислотами получают два вещества, одно из них было названо стрептидином, другое — стрептобиозамином.



Стрептобиозамин состоит из двух моносахаридов — N-метилглюкозамина и стрептозы. Было установлено, что связь стрептидина со стрептобиозамином осуществляется по типу гликозидов через полуацетальный гидроксил дисахарида. Соответственно этому, формула стрептомицина имеет следующее строение:



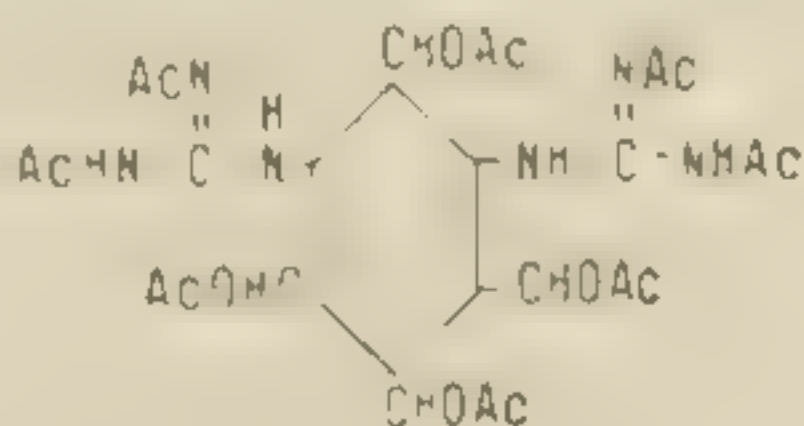
Однако полученные продукты гидролиза не могли послужить основанием для утверждения подобной структуры молекулы стрептомицина. Необходимо было подробно изучить и доказать структуру основных частей молекулы стрептомицина: стрептидина и стрептобиозамина.

Основные положения доказательства строения стрептидина сводятся к следующему: при изучении инфракрасных спектров стрептидина было установлено наличие в его моле-



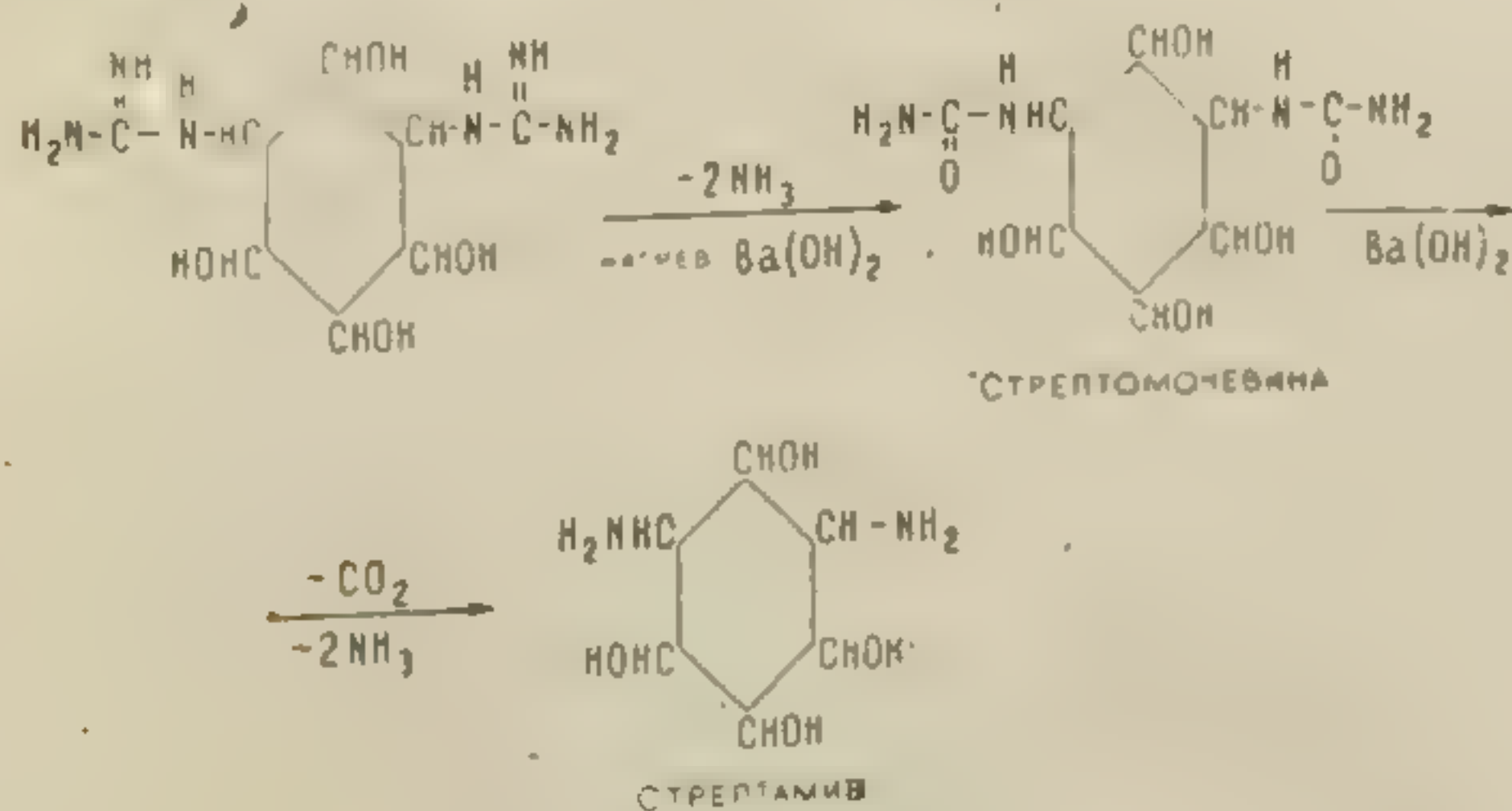
куле OH и NH групп, а также связь  $>C=NH$ . При действии на стрептидин перманганатом калия среди продуктов реакции получили гуанидин в количестве 1,3 моля из одной молекулы. Это говорит о том, что в молекуле стрептидина имеется не один, а два остатка гуанидина. Исходя из эмпирической формулы стрептидина  $C_8H_{15}O_4N_6$ , где во всей молекуле имеется 6 азотов, можно сделать заключение, что все они принадлежат двум гуанидиновым остаткам, и, следовательно, других азотсодержащих групп в молекуле стрептидина нет.

При действии на стрептидин ацетилирующих средств получается октоацетильное производное.



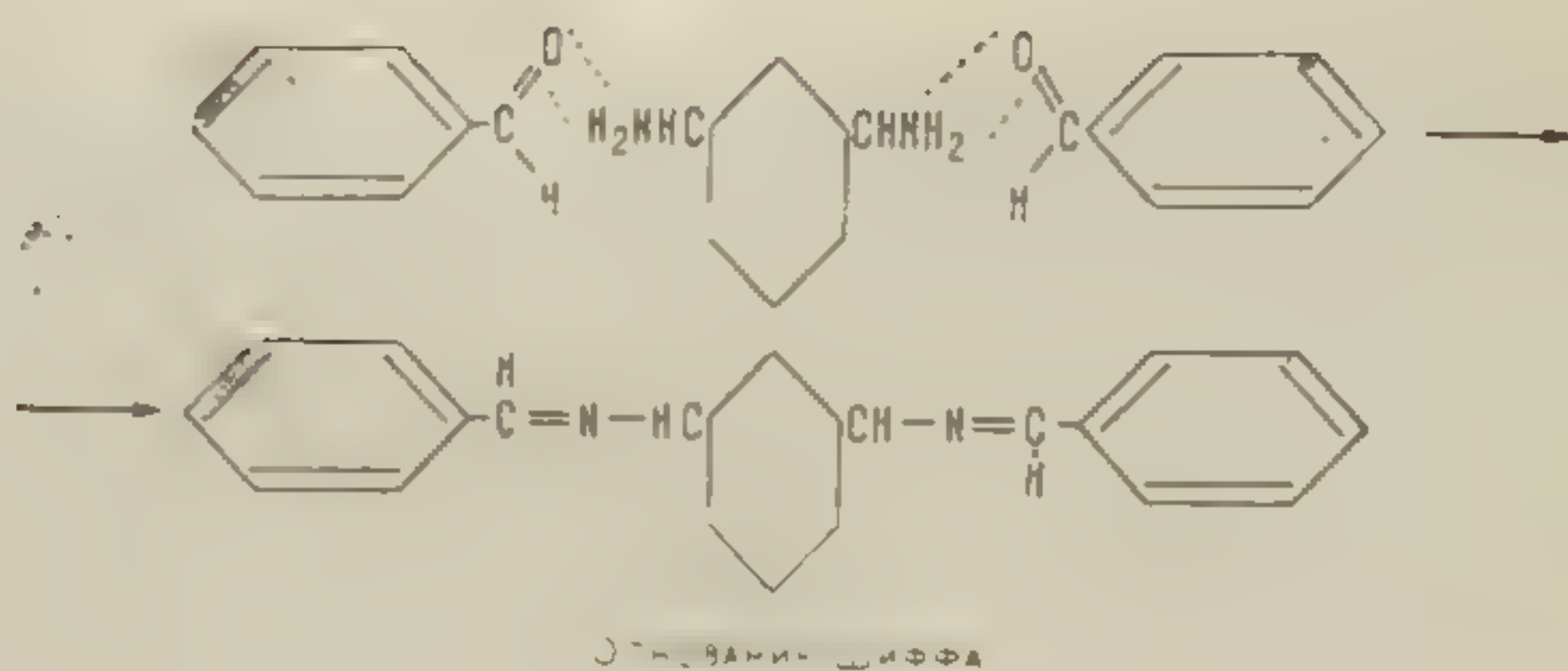
Из 8 ацетильных групп 4 должны принадлежать двум гуанидиновым остаткам, которые уже доказаны. Следовательно, остальные 4 ацетильные группы могут быть только за счет гидроксильных. Отсюда следует вывод, что в молекуле стрептидина имеется 4 гидроксила.

При обработке стрептидина свежеприготовленным раствором  $Ba(OH)_2$  и последующем кипячении происходит отщепление двух молей  $NH_3$ . Образуется производное мочевины — стрептомочевина.

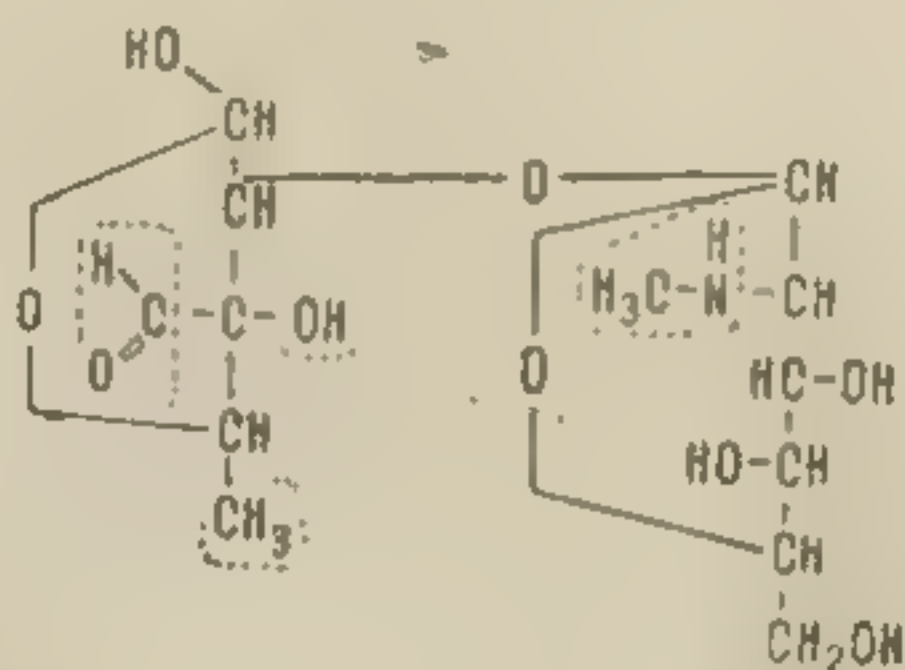


В молекуле стрептамина сохраняется 2 аминокетильные группы. Это может быть доказано тем, что с бензальдегидом стрептамин образует основание Шиффа, содержащее 2 остатка бензальдегида.

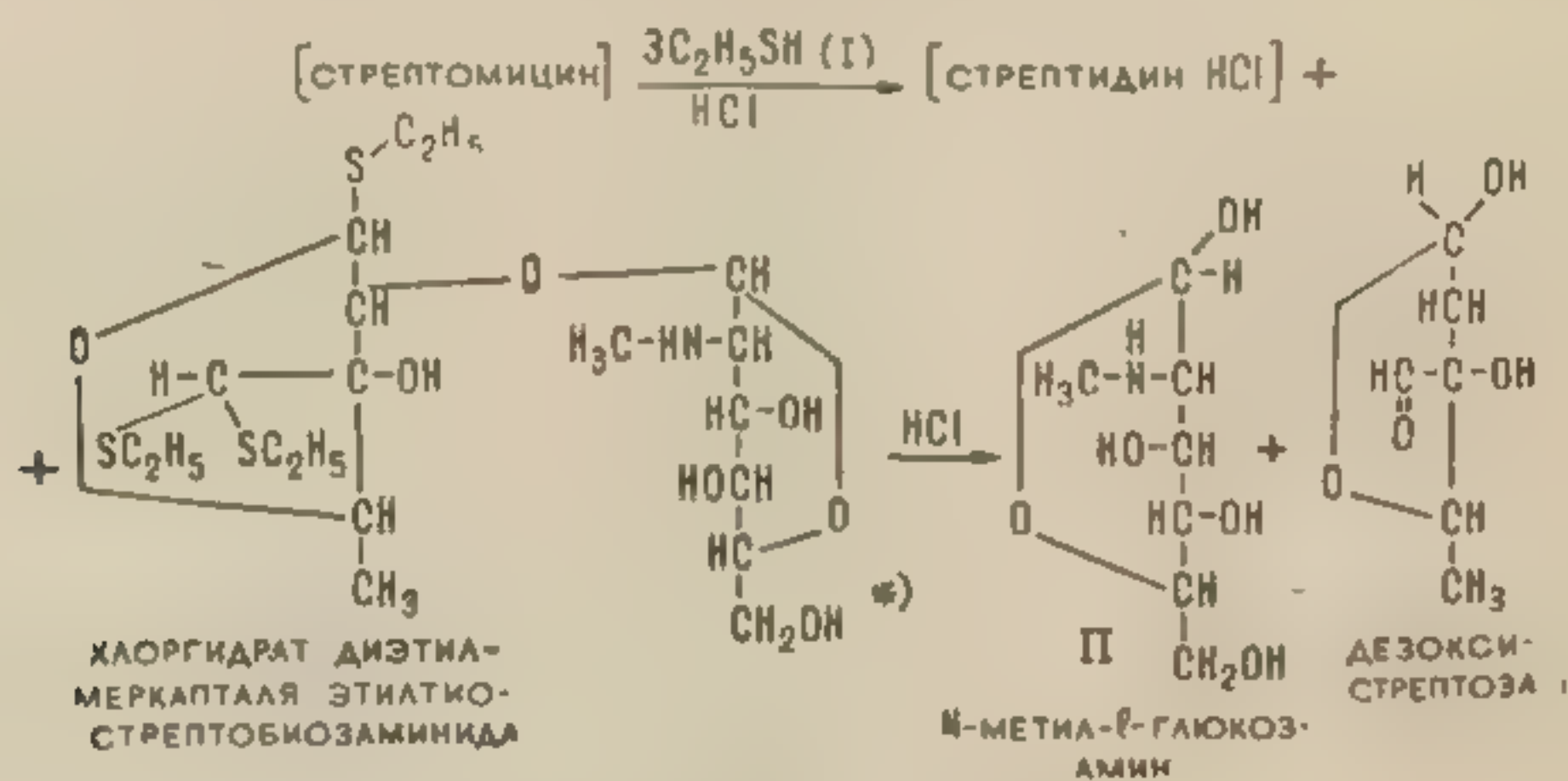




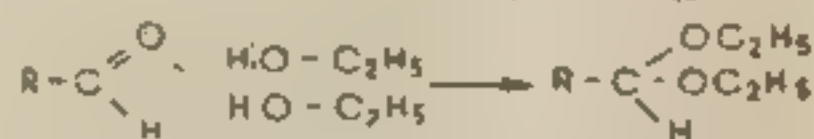
Циклический характер стрептамина и стрептидина был доказан по продуктам реакции окисления их йодной кислотой. Изучение инфракрасного спектра стрептобиозамина показало наличие в его молекуле свободной альдегидной и третично-спиртовой групп, а также  $-\text{N}-\text{CH}_3$  и  $>\text{CH}-\text{CH}_3$  групп.



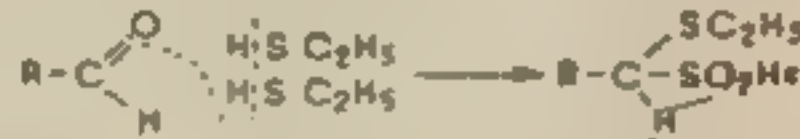
Для установления азотсодержащей части стрептобиозамина (II) стрептомицин подвергали действию этилмеркаптана (I) (тиоспирта) в присутствии хлористого водорода.



\*) АЛЬДЕГИДЫ СО СПИРТАМИ В ПРИСУТСТВИИ HCl ДАЮТ АЦЕТАЛИ



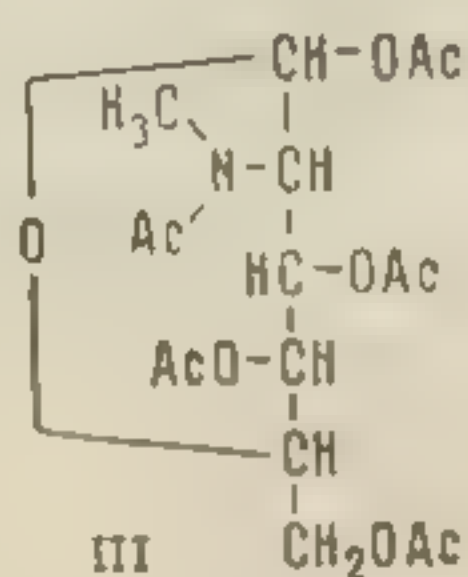
ЕСЛИ ВЗЯТЬ ВМЕСТО СПИРТА ТИОСПИРТ ПОЛУЧАТСЯ МЕРКАПТАЛИ



АНАЛОГИЧНО ПРОИСХОДИТ И В СЛУЧАЕ СТРЕПТОБИОЗАМИНА



N-метил-1-глюкозамин был охарактеризован в виде пентаацетильного производного (III). Строение пентаацетильного производного было доказано синтезом его оптического изомера N-метил-d-глюкозамина, все свойства которого полностью совпадали со свойствами соединения, полученного из стрептомицина. Таким образом была доказана азотсодержащая часть дисахарида стрептобиозамина.



2-я часть дисахарида — стрептоза вызвала большие затруднения при доказательстве ее строения, так как она очень нестойка и быстро разрушается. Путем ряда реакций было установлено наличие метильной группы в стрептозе, третичного спиртового гидроксила, не способного ацетилироваться, и двух карбоксильных групп, одна из которых имеет характер циклического полуацетала.

По химической природе стрептомицин представляет собой довольно сильное основание, способное давать различные соли (трихлоргидрат, сульфат, двойная соль трихлоргидрата стрептомицина с  $\text{CaCl}_2$ ). Характер солей говорит о том, что в молекуле стрептомицина находятся три группировки, сообщающие ему основные свойства — два гуанидиновых остатка и N-метильная группа сахарной части молекулы.

Характерным свойством стрептомицина является его способность образовывать комплексы с солями некоторых двухвалентных металлов. Соли стрептомицина гигроскопичны, они легко растворяются в этиловом спирте и других органических растворителях.

Стрептомицин как в сухом виде, так и в растворах обладает гораздо большей стойкостью, чем пенициллин.

Водные растворы наиболее устойчивы при температуре ниже  $28^\circ$  и при pH 7–8. Активность антибиотика резко снижается в кислой среде (pH около 6). Для проявления стрептомицином антибиотического действия слабощелочная среда является более благоприятной.

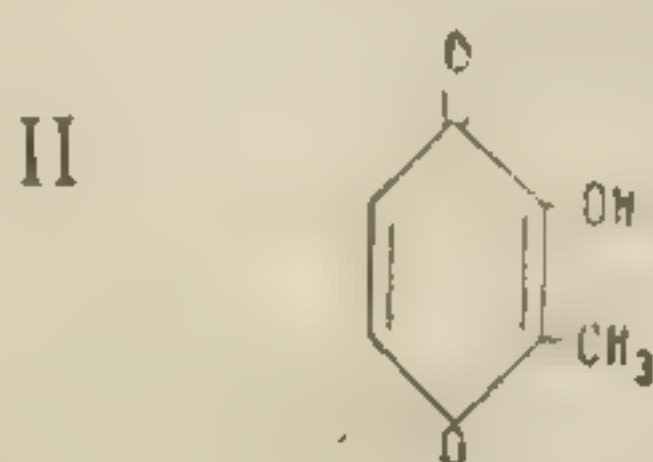
Качественная характеристика стрептомицинов определяется реакциями исходя из их химических свойств и функциональных групп. При нагревании стрептомицина с крепкой ще-



лостью ощущается запах аммиака (гуанидиновые группировки).

Альдегидная группа в молекуле стрептомицина обуславливает реакцию с жидкостью Феллинга и реактивом Несслера.

При нагревании стрептомицина с раствором щелочи образуется мальтол (II) —  $\alpha$ -метил- $\beta$ -окси- $\gamma$ -пирон (из стрептозной части молекулы), который с солями трехвалентного железа дает окрашивание (от красного до фиолетового). Гидрострептомицин этой реакции не дает. При взаимодействии стрептомицина с щелочным раствором  $\alpha$ -нафтола и гипобромидом натрия, появляется фиолетово-красное окрашивание.



Для отличия стрептомицина от его спутников — оксистрептомицина, маннозидострептомицина и неомицинов обычно применяют метод хроматографии на бумаге.

Методов количественного определения стрептомицина очень много. Их можно разделить на две основные группы: микробиологические и физико-химические. Последние обусловлены характером функциональных групп антибиотика. Наиболее распространенным из них является мальтольный метод. Сущность его заключается в том, что при нагревании стрептомицина с раствором щелочи образуется мальтол (II), который определяется колориметрически или спектрофотометрически по окраске, образуемой им с солями железа. Метод является специфичным для стрептомицина. Однако он не применим в присутствии оксистрептомицина, который дает оксимальтол, образующий также с солями железа красно-фиолетовую окраску.

Применяются также методы, в основе которых лежат реакции, обусловленные наличием в молекуле стрептомицина альдегидной группы. При действии специальных реактивов на карбонильную группу образуются окрашенные или флуоресцирующие продукты реакции, которые затем определяются колориметрически или флуориметрически. Например, при действии на стрептомицин 4[4-(*p*-хлорфенилазо)-1-нафтил]-семикарбазида получается окрашенный комплекс, который колориметрируется.

Нитропруссидный метод основан на взаимодействии гуанидиновых остатков с окисленным нитропруссидом натрия.



Концентрация стрептомицина определяется колориметрически по образующемуся окрашиванию.

Последние два метода не являются специфичными для стрептомицина, т. к. подобные окрашенные продукты реакции с данными реактивами могут давать и другие вещества, имеющие гуанидиновые и альдегидные группы. В последнее время разработан полярографический метод определения стрептомицина. Существуют и другие методы определения стрептомицина, но они не нашли широкого практического применения.

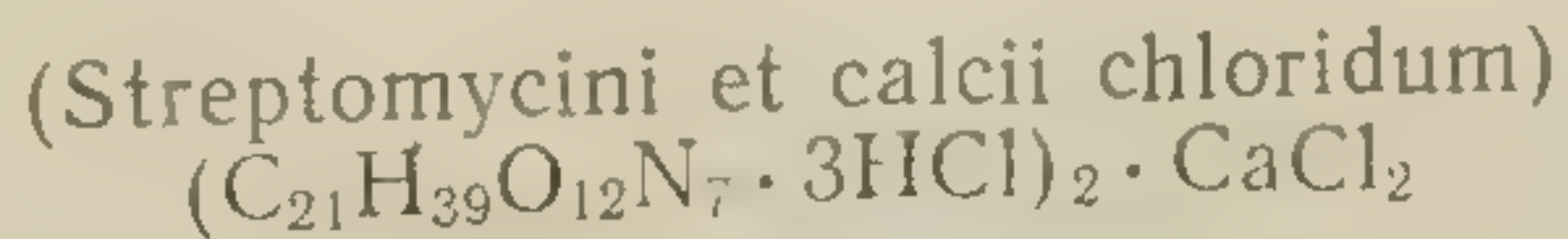
ГФ IX рекомендует проводить количественное определение стрептомицина и гидрострептомицина микробиологически — методом диффузии в агар с тест-микробом *Bacillus mycoides* (см. ГФ IX, стр. 838).

Для характеристики чистоты препаратов стрептомицина ГФ IX рекомендует определять рН среды 28% растворов стрептомицина, влажность, прозрачность и бесцветность в течение 24 часов при температуре не выше 10°. Проводится испытание на токсичность, пирогенность, стерильность и содержание веществ гистаминоподобного действия (см. ГФ IX, стр. 844, 845, 847).

Препараты стрептомицина выпускаются во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками с металлическими колпачками. Хранят препараты стрептомицина в сухом месте, при комнатной температуре. Относятся к списку Б.

Фармакопейными препаратами стрептомицина являются:

а) стрептомицин — хлоркальциевый комплекс.



Это белый порошок или пористая масса горьковатого вкуса, гигроскопичен, легко растворяется в воде, нерастворим в спирте, эфире, хлороформе.

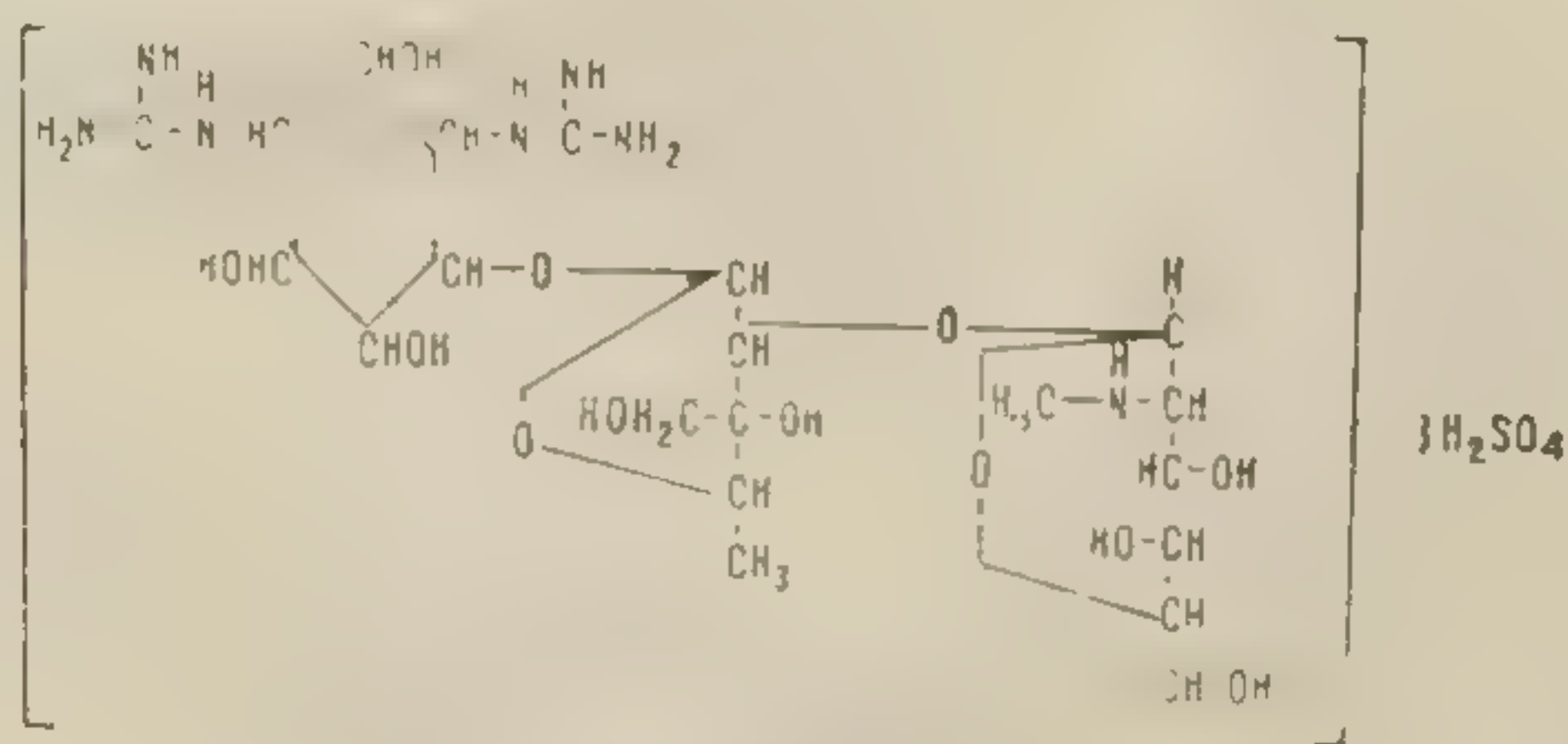
В основу определения подлинности препарата положены химические свойства стрептомицина, например, его способность при нагревании со щелочами давать мальтол, который с солями железа образует продукты реакции, окрашенные в фиолетовый цвет, и другие указанные выше реакции. При действии раствора азотнокислого серебра выпадает белый творожистый осадок (СІ'). Препарат должен содержать кальция не менее 2,2% и не более 3%, который определяется комплексонометрически.



б) Стрептомицина сульфат  
(Streptomycini sulfas)  
 $(C_{21}H_{39}O_{12}N_7)_2 \cdot 3H_2SO_4$

По внешнему виду и свойствам аналогичен предыдущему препарату. Реакции подлинности те же. Отличительной реакцией является реакция с хлоридом бария ( $SO_4^{''}$ ). Применяется внутримышечно. Срок годности 3 года.

Среди производных стрептомицина представляет интерес дигидрострептомицин, который получали ранее при каталитическом восстановлении стрептомицина водородом в присутствии платины. В этих условиях происходит восстановление только свободной альдегидной группы стрептозной части молекулы стрептомицина:



В 1957 г. было установлено, что дигидрострептомицин является природным антибиотиком. Его продуцирует лучистый грибок *Streptomyces humidus*. Это производное стрептомицина интересно тем, что оно обладает таким же антибиотическим действием, что и стрептомицин. Дигидрострептомицин значительно устойчивее стрептомицина к действию кислот и щелочей. Он менее токсичен и поэтому находит применение в медицине. Препаратом является сернокислая соль дигидрострептомицина.

В химическом отношении дигидрострептомицин отличается от стрептомицина тем, что вместо альдегидной группы он содержит оксиметильную группу, поэтому ряд качественных реакций, характерных для стрептомицина, здесь неприменим. Показания для применения те же, что и для предыдущего препарата стрептомицина. Вводят внутримышечно.

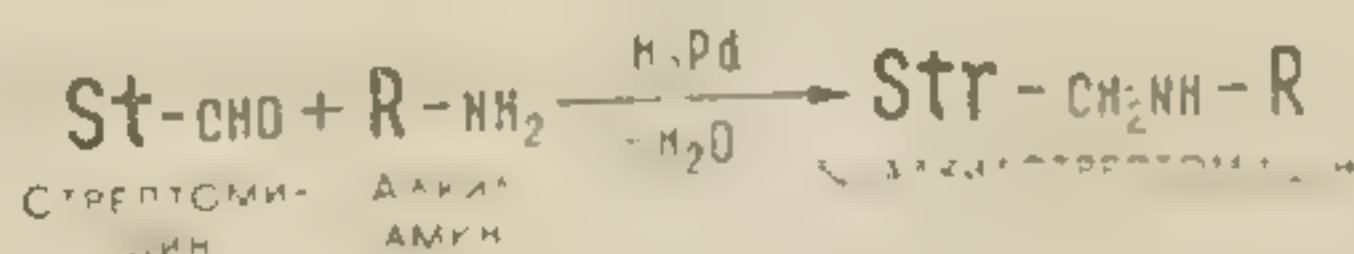


## Зависимость биологического действия стрептомицина от их строения

Антибиотическая активность стрептомицинов обусловлена одновременным присутствием в их молекуле стрептидина и сахара. Каждый из них в отдельности не обладает биологическим действием.

В стрептидиновой части молекулы существенное значение для проявления антибиотического действия стрептомицина имеют гуанидиновые остатки. Если их удалить, соединение теряет антибактериальную активность.

Изменения в углеродной части молекулы стрептомицина не оказывают существенного влияния на биологическую активность. Различные производные стрептомицина образованы, главным образом, за счет изменений в углеводном остатке стрептомицина. Важную роль играет альдегидная группа в стрептозной части молекулы. Окисление ее до карбоксильной группы приводит к инактивации стрептомицина. С другой стороны, дигидрострептомицин, получаемый восстановлением альдегидной группы до спиртовой, обладает такой же активностью, как и стрептомицин. Альдегидную группу можно превращать и в N-алкиламинометильную группу, при этом биологическая активность соединения не снижается, но в виду высокой токсичности эти соединения не применяются в медицине.



Метильная группа в стрептозной части молекулы не влияет на биологическую активность стрептомицина, о чем свидетельствует полученный оксистерптомицин (в стрептозе вместо метильной группы — оксиметильная), который обладает такой же активностью как и стрептомицин, но вследствие высокой токсичности в медицине не применяется.

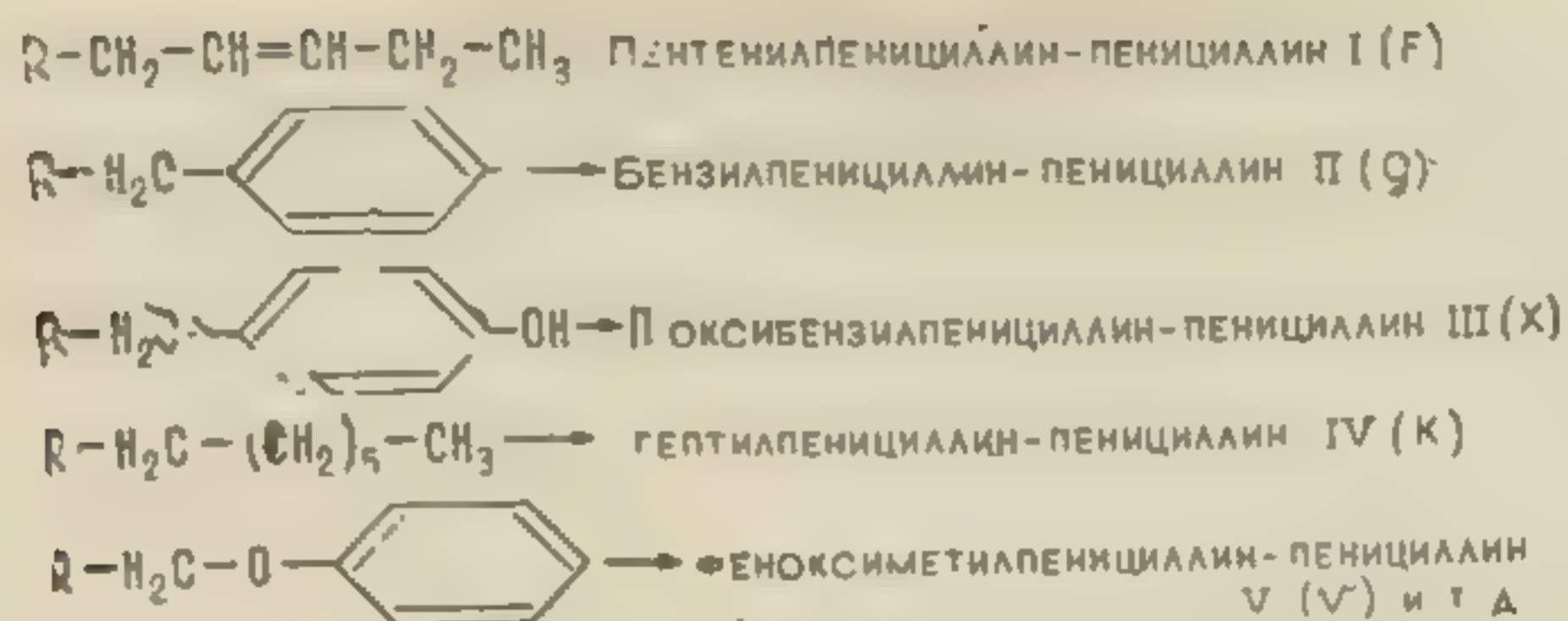
Многочисленные данные о связи структуры молекулы стрептомицина с проявлением его биологического действия позволяют сделать вывод, что молекулы стрептомицинов могут подвергаться довольно значительным изменениям без потери биологической активности. Это открывает перспективы для создания новых производных стрептомицина.

Применение стрептомицина. Стрептомицин эф-





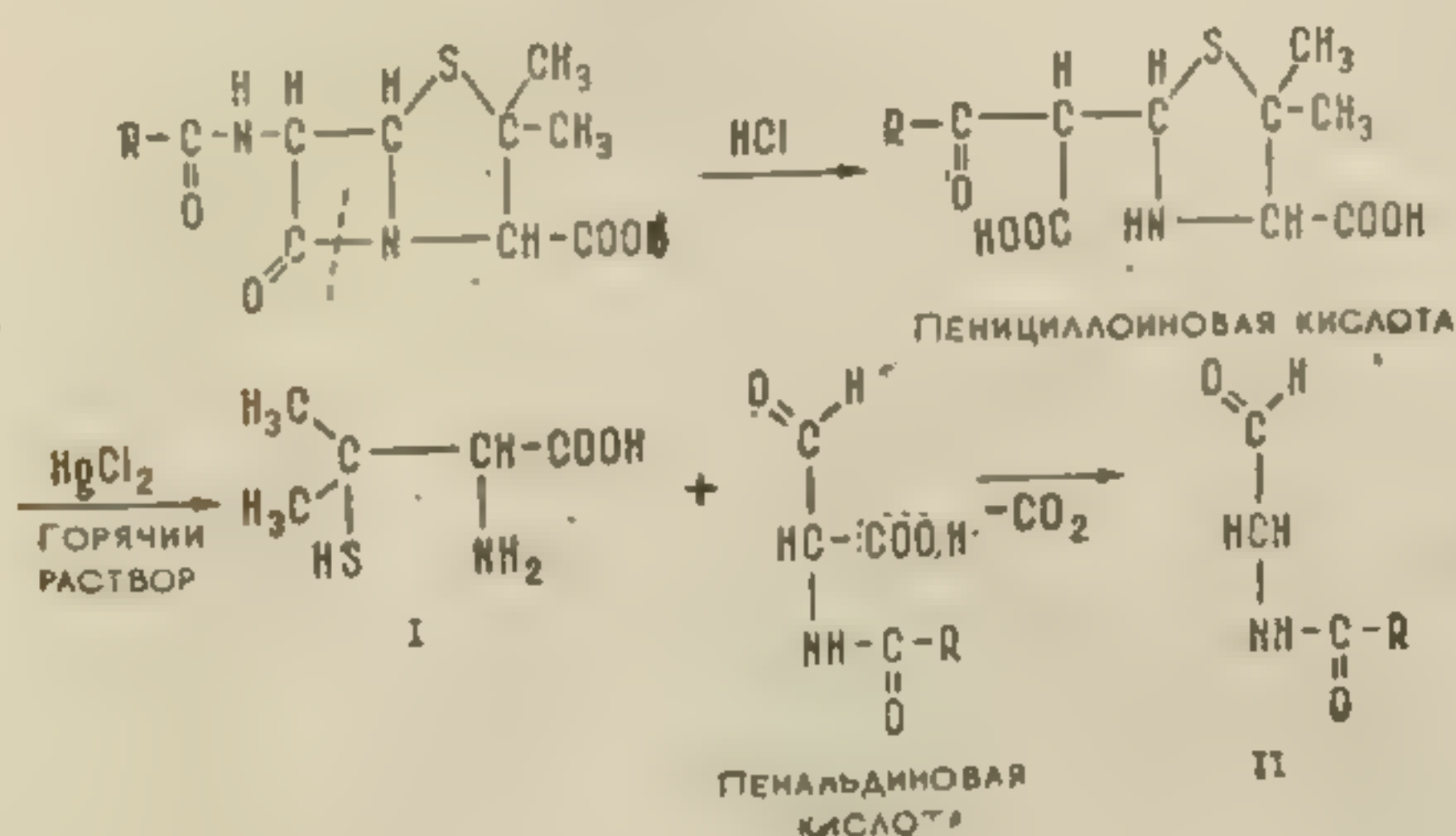




Наибольшее значение имеет R структуры II и V.

Пенициллины с данными радикалами обладают наибольшей терапевтической активностью. Бензилпенициллин (II) является основной составной частью медицинского пенициллина.

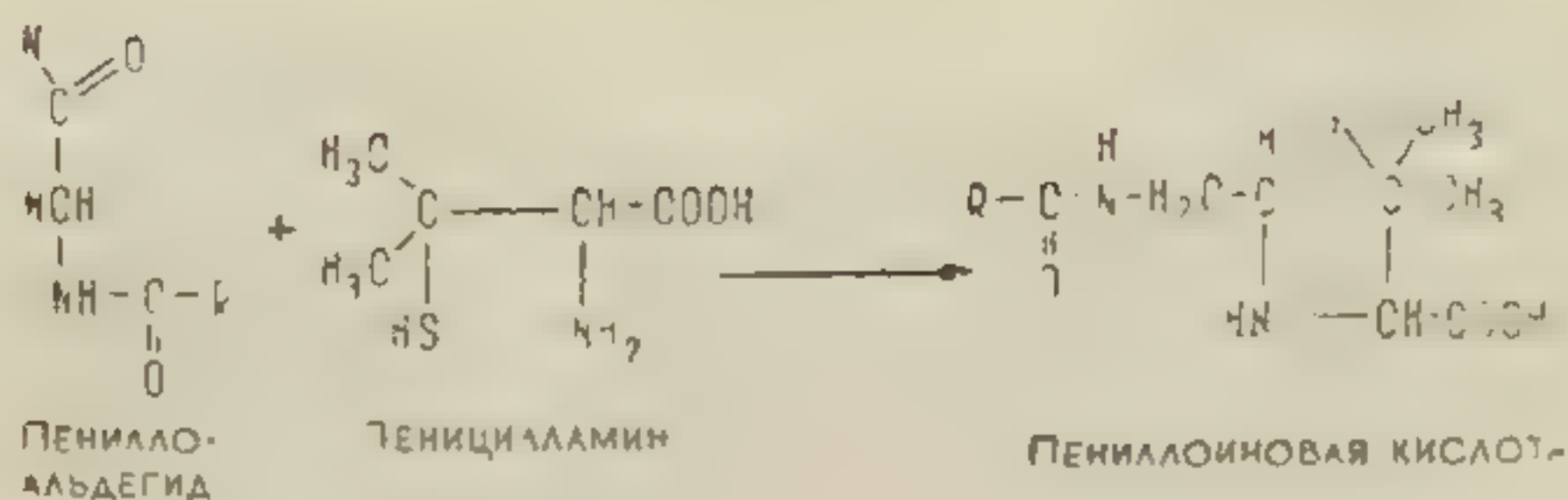
Строение пенициллина устанавливалось по продуктам его распада и изомеризации. Распад пенициллина протекает под влиянием кислот, щелочей и сулемы, в присутствии которых он быстро разрушается вследствие наличия  $\beta$ -лактамного кольца (B). Продуктами гидролитического распада всех пенициллинов являются два вещества: пеницилламин (I) и пениллоальдегид (II). Эти продукты получают не сразу, а через ряд промежуточных стадий. Так, при кислотном гидролизе образуются следующие продукты распада:



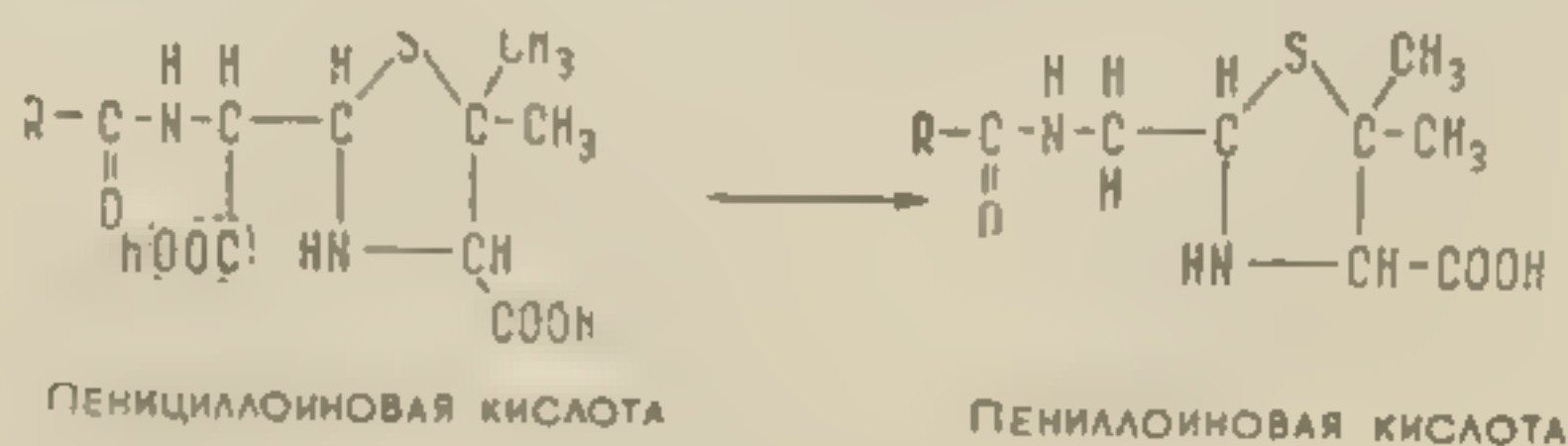
Подобные продукты получают и при щелочном гидролизе.

При взаимодействии пениллоальдегида с пеницилламином образуется пениллоиновая кислота, в которой сохраняется тиазolidиновый цикл, характерный для пенициллина (доказательство кольца A).

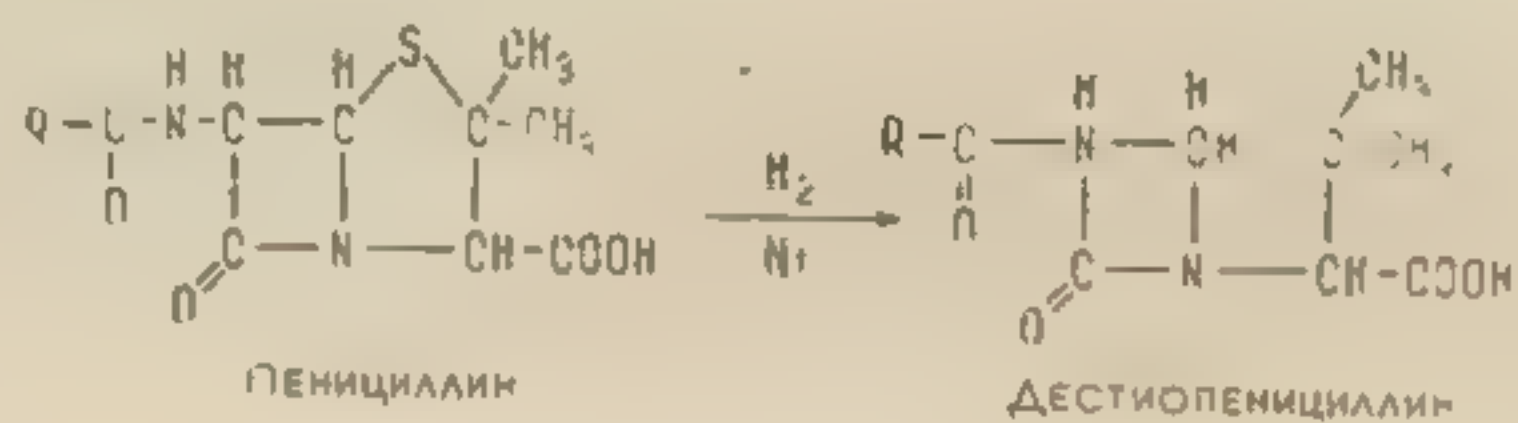




Как показывает формула, пениллоиновая кислота представляет собой декарбоксилированную пенициллоиновую кислоту. Если последнюю подвергнуть нагреванию в вакууме, то она декарбоксилируется и превращается в пениллоиновую кислоту.



Для подтверждения характера кольца В пенициллина, последний подвергали восстановлению в присутствии скелетного никелевого катализатора. При этом был получен дестиопенициллин, в молекуле которого сохраняется  $\beta$ -лактамное кольцо пенициллина.



Установлено, что  $\beta$ -лактамное кольцо в пенициллинах проявляет устойчивость к окислительным и восстановительным процессам. Об этом свидетельствует образование дестиопенициллина, сохраняющего  $\beta$ -лактамное кольцо. Оно очень устойчиво в присутствии кислот, щелочей особенно при нагревании. Эти факторы приводят к разрушению  $\beta$ -лактамного кольца и образованию пенициллоиновой кислоты. Установление строения пенициллинов по продуктам распада представляло большие трудности, т. к. даже в мягких условиях пенициллины претерпевают различные изомерные превращения. Поэтому в подтверждение сделанных выводов о структурной формуле пенициллинов прибегали к различным физико-химическим методам, среди которых особо важное значение имел



рентгено-структурный анализ солей бензилпенициллина, окончательно подтвердивший структурную формулу пенициллина.

Пенициллины представляют собой монокарбоновые кислоты, которые способны образовывать сложные эфиры со спиртами.

Изучение многочисленных продуктов превращения пенициллина привело к возможности синтеза его. Впервые синтез пенициллина был осуществлен в 1946 г., но промышленного значения он не получил в виду весьма низкого выхода продукта. Тем не менее он открыл путь к синтетическому получению различных аналогов пенициллина. В этой области сейчас ведется большая научно-исследовательская работа. В настоящее время пенициллин получают в промышленности исключительно биологическим путем.

Его производство состоит из нескольких стадий: 1) подготовка питательной среды, 2) процесс ферментации, 3) выделение пенициллина из культуральной жидкости и его очистка.

Производство пенициллина начинается с подбора высокопроизводительных штаммов плесени. Споры определенного штамма плесени проращиваются и затем высеиваются на питательную среду. Наилучшей питательной средой для проращивания спор плесени является кукурузный экстракт, который стимулирует рост плесени и образование пенициллина. Для повышения выхода пенициллина в питательную среду необходимо добавлять фенилуксусную кислоту или ее амид. Для роста *Penicillium* и образования пенициллинов необходимо также присутствие в питательной среде соединений фосфора, серы, железа, калия, магния и цинка. В качестве источника углерода применяют лактозу. В производстве пенициллина важную роль играет строжайшее соблюдение асептических условий, так как попадание даже небольшого количества микроорганизмов или спор может привести к резкому снижению выхода пенициллина. Поэтому воздух, составные части питательной среды, вода — все должно тщательно стерилизоваться. Для стерилизации огромного объема воздуха, продуваемого через питательную среду, широко применяют механическую фильтрацию его через стеклянную вату, активированный уголь или через фарфоровые фильтры с мелкими порами.

Существенной частью производства пенициллина является процесс ферментации, который в настоящее время проводится «глубинным способом». Процесс ферментации прово-



дится в больших металлических чанах, снабженных механическими мешалками и особым приспособлением для продувания воздуха. Большую роль играет при этом температура, степень аэрации и рН среды. Для успешного образования пенициллина необходимо, чтобы в течение всего процесса ферментации сохранялась нейтральная или слабокислая реакция среды.

Оптимальные условия процесса ферментации: время — 70—72 часа, температура — 23—24°, рН среды — 6—6,5, степень аэрации — 1 (продувание 1 л воздуха на 1 л среды в 1 минуту).

После окончания процесса ферментации из полученной массы образовавшийся пенициллин экстрагируют органическим растворителем — метилциклогексаном, обеспечивающим не только полноту извлечения, но и возможность экстракции пенициллина из менее кислой среды. После упаривания экстракта к высушенному раствору пенициллина в дихлорэтане или эфире добавляют тимолат натрия. Из органического растворителя постепенно выкристаллизовывается натриевая соль пенициллина. В настоящее время существуют и другие многочисленные методы получения различных чистых кристаллических солей пенициллина. С помощью распределительной хроматографии затем осуществляют разделение различных типов пенициллина.

### Методы анализа пенициллина

Кристаллический пенициллин выпускается промышленностью в виде натриевой или калиевой соли бензилпенициллина. По внешнему виду это кристаллический сыпучий порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде. Легко разрушается при действии кислот, щелочей, окислителей, а также при нагревании водных растворов. Подлинность натриевой и калиевой солей пенициллина может быть подтверждена по иону К и Na, а также по цветной реакции, основанной на способности пенициллина образовывать при действии гидроксиламина ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) гидроксамовые кислоты, которые с солями железа дают окрашенные соединения.

Подлинность пенициллина может быть подтверждена также образованием желтого осадка от прибавления к его водному раствору концентрированной соляной кислоты. Имеется целый ряд и других, преимущественно, цветных реакций на пенициллин. Например, при нагревании пенициллина с серной кислотой и резорцином наблюдается желто-зеленое окра-



шивание, а с раствором п-диметиламинобензальдегида в присутствии 20% HCl и нагревании — розовое окрашивание и другие реакции.

Для характеристики чистоты препарата определяется потенциометрически рН 2% водного раствора (5,5—7,5), бесцветность раствора в течение 24 часов при 10°, удельное вращение 2% раствора, которое должно быть не менее + 270, удельный показатель поглощения 0,15—0,18% раствора при длине волны 280μ  $E_{\frac{1\%}{1\text{ см}}}$  не более 1,0). Разность между

$E_{\frac{1\%}{1\text{ см}}}$  при длине волны 263μ и  $E_{\frac{1\%}{1\text{ см}}}$  при длине волны 280μ должна быть не менее 4,0. ГФ IX требует проверки препарата на токсичность, пирогенность, стерильность, которые устанавливаются биологическим путем (ГФ IX, стр. 844—845).

Для количественного определения препарата ГФ IX рекомендует микробиологический метод диффузии в агар с тестмикробом *Staphylo coccus aureus* 209-P (ГФ IX, стр. 838). Однако в аптечной практике этот метод не приемлем. В последние годы наиболее широко применяются физико-химические методы анализа: йодометрическое титрование, феррицианидные методы, весовое определение (химические методы), колориметрический метод, спектрофотометрический, поляриметрический, полярографический, потенциометрическое титрование (физические методы).

Из химических методов наиболее распространенным методом в настоящее время является йодометрический. Сущность его заключается в следующем: сам пенициллин не окисляется йодом, но пенициллоиновая кислота (IV), количественно образующаяся при щелочном гидролизе пенициллинов, в зависимости от условий связывает от 6 до 9 эквивалентов йода. По разности в количестве йода, затраченного до инаktivации пенициллинов щелочью (слепой опыт) и после него, судят о количественном содержании пенициллинов. Если реакцию проводить с помощью буферных растворов при рН 4,5, то затрачивается 8 эквивалентов йода. Химизм происходящих реакций заключается в следующем:







метод, основанный на образовании этилпиперидиновой соли пенициллина, которая плохо растворима в смеси амилацетата и ацетона. Осадок высушивают до постоянного веса и взвешивают, затем делают пересчет на бензилпенициллин.

Концентрация пенициллина выражается обычно в единицах действия (ЕД). Это количество пенициллина, которое полностью подавляет рост золотистых стафилококков стандартного штамма в 50 мл питательного бульона. В 1 мг натриевой соли бензилпенициллина содержится 1667 ЕД, а в 1 мг калиевой соли — 1600 ЕД.

Выпускаемый нашей промышленностью пенициллин (аморфный и кристаллический) содержит от 1000 до 1650 ЕД в 1 мг. Следовательно, он представляет собой препарат 60—95% чистоты.

### Зависимость биологического действия пенициллинов от их строения

Весьма важную роль для проявления биологического действия пенициллина играет бициклическая система двух конденсированных колец — тиазолидинового и  $\beta$ -лактамного. Нарушение одного из них приводит к полной потере биологической активности, так как дестиопенициллин и пенициллоиновая кислота биологически неактивны.

Вопрос о влиянии свободной карбоксильной группы на биологическую активность пенициллина полностью еще не выяснен. Амиды и замещенные амиды бензилпенициллина проявляют антибактериальное действие, а эфиры пенициллинов не проявляют биологической активности.

Характер радикала (R) в молекуле пенициллина, как показывают многочисленные исследования последних лет, не играет существенной роли на проявление биологической активности. При замене фенильного радикала на остаток тиофена или введение атома селена в ацильный остаток пенициллинов незначительно отражаются на антибиотической активности этих соединений.

Введение заместителей в бензольное кольцо бензилпенициллина не оказывает большого влияния на биологическую активность. Наоборот, некоторые аналоги, особенно галоидопроизводные бензилпенициллина по сравнению с бензилпенициллином проявляют более высокую антибиотическую активность.

Устойчивость пенициллина различна и зависит от агрегатного состояния пенициллина. Последний очень нестойк в



водных растворах, так как  $\beta$ -лактамное кольцо при действии воды расщепляется, что приводит к потере активности. Этот процесс ускоряется с повышением температуры и во многом зависит от pH-среды. В связи с этим пенициллин применяется в виде натриевых, калиевых и других солей.

### Препараты пенициллина

а) Кристаллический пенициллин применяется в виде бензилпенициллин-натриевой соли (*Benzylpenicillinum natrium crystallisatum*) и бензилпенициллин-калиевой соли (*Benzylpenicillinum kalium crystallisatum*). Представляет собой мелкий кристаллический порошок белого цвета, горького вкуса, слегка гигроскопичен. Хорошо растворим в воде, спирте.

Применяется в виде инъекций внутримышечно, подкожно, реже внутривенно. Растворы пенициллина готовят на стерильном изотоническом растворе хлористого натрия или стерильной дистиллированной воде. Растворы пенициллина обладают значительно меньшей устойчивостью, чем кристаллический пенициллин.

Сильное разрушительное действие на растворы пенициллина оказывают ионы тяжелых металлов (Cu, Pb, Zn, Hg и Fe). Инактивация ускоряется в присутствии окислителей. Молочная кислота, которая в небольших количествах всегда сопутствует пенициллину, также способствует его инактивации. Устойчивость растворов пенициллина зависит от степени чистоты препарата (очищенные препараты являются более стойкими), а также от pH среды и температуры. Водные растворы пенициллина более устойчивы в нейтральной среде и при низкой температуре. Поэтому, хранение растворов пенициллина допускается не более 1—2 дней в темном, холодном месте.

Выпускается кристаллический пенициллин в стеклянных флакончиках, герметически закрытых резиновыми пробками и металлическими колпачками. Срок годности 2 года.

б) Новокаиновая соль бензилпенициллина (новоциллин) представляет собой белый или слегка желтоватого цвета мелкий кристаллический порошок, трудно растворимый в воде. Применяется в виде водной суспензии, только внутримышечно. Готовится *ex tempore*.

в) Экмоновоциллин (*Есмонувосциллин*) — это суспензия новокаиновой соли бензилпенициллина в водном растворе экмолина.

препарат  
в воде  
вот  
яется в  
г) Бициллин  
ческую соль бе  
мином. Белый  
дса, трудно  
тоже.

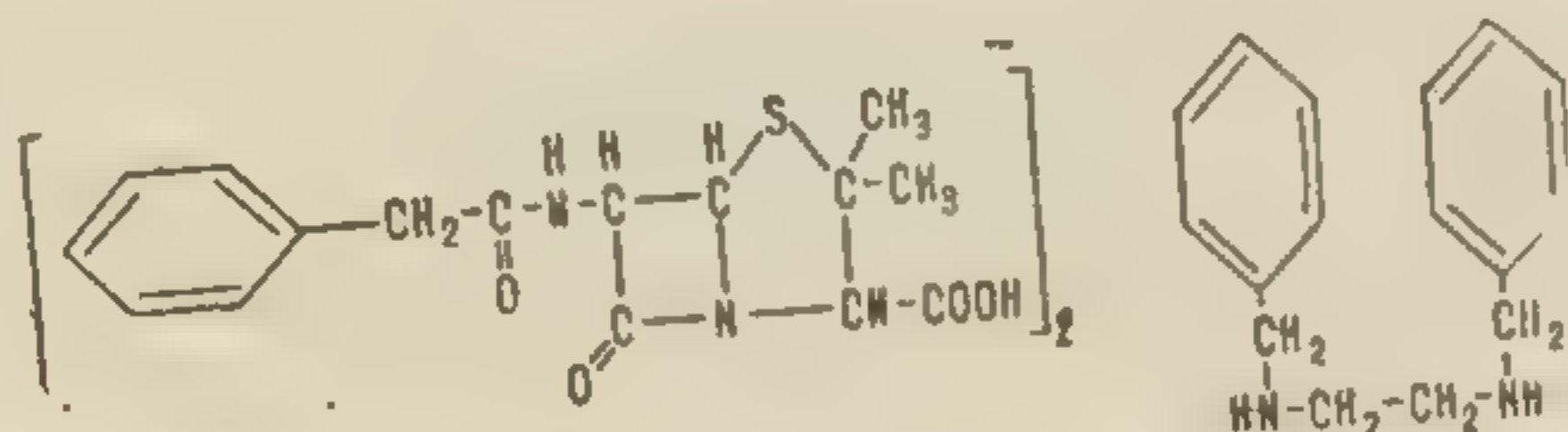


Бициллину при  
ициллинов. От  
идентичность я  
диамин: препара  
вании и затем  
го раствора а  
натрия и насы  
ляется синее о  
Количество  
з методов, ук  
внутримышечн  
посредствен  
конах, гермет  
таллическими  
1 200 000 ЕД  
20°. Срок год  
д) Фено  
(Phenoxymeth  
порошок кис  
растворим в  
глицерине. У  
При би  
тельную с  
(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-SN  
Феноксимет  
Фенокси  
отличие от  
чивостью,  
12\*



Этот препарат отпускается из аптеки в двух отдельных флаконах: в одном новокаиновая соль бензилпенициллина, в другом — водный раствор экмолина. Готовится ex tempore, применяется внутримышечно.

г) Бициллин (Bicillinum) представляет собой кристаллическую соль бензилпенициллина с N,N' — дибензилэтилендиаминном. Белый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса, трудно растворимый в воде, растворим в спирте, ацетоне.



Бициллину присущи все реакции, характерные для пенициллинов. Отличительной реакцией, подтверждающей его идентичность является реакция на N, N' — дибензилэтилендиамин: препарат растворяют в соляной кислоте при нагревании и затем после охлаждения добавляют смесь спиртового раствора ацетальдегида с 5% раствором нитропруссид натрия и насыщенным раствором карбоната натрия. Появляется синее окрашивание раствора.

Количественное определение препарата проводится одним из методов, указанных для бензилпенициллина. Применяется внутримышечно в виде водной суспензии, которую готовят непосредственно перед употреблением. Выпускается во флаконах, герметически закрытых резиновыми пробками и металлическими колпачками с содержанием 300 000, 600 000 и 1 200 000 ЕД во флаконе. Хранят при температуре не выше 20°. Срок годности 1 год.

д) Феноксиметилпенициллин [пенициллин фау-в (Phenoxymethylpenicillinum)]. Это белый кристаллический порошок кисловато-горького вкуса, не гигроскопичен. Плохо растворим в воде, растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, глицерине. Устойчив к воздействию солнечного света.

При биосинтезе феноксиметилпенициллина в питательную среду добавляется феноксиуксусная кислота (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH). В 1957 г. осуществлен полный синтез феноксиметилпенициллина (Шихан и сотр.).

Феноксиметилпенициллин имеет то преимущество, что в отличие от пенициллина он обладает высокой кислотоустойчивостью, что дает возможность применять его per os. Под-



линность подтверждается реакциями, характерными для бензилпенициллина. Характерной реакцией на феноксиметилпенициллин является реакция образования окрашенной медной соли соответствующей гидроксамовой кислоты: при действии на феноксиметилпенициллин гидроксиламина гидрохлорида в присутствии щелочи и дальнейшем добавлении раствора нитрата меди — выпадает осадок зеленого цвета.

Количественное определение препарата определяется биологическим методом, а также методами, характерными для пенициллинов. Выпускается в виде таблеток и драже по 100 000 и 200 000 ЕД в каждой таблетке. Препарат упаковывается в стеклянные банки с завинчивающимися крышками емкостью от 0,5 до 5,0 кг. Хранить следует в сухом помещении при комнатной температуре. Срок годности 2 года. Все препараты пенициллина относятся к списку Б.

Препараты пенициллина находят широкое применение при инфекционных заболеваниях, различных воспалительных и гнойных процессах в легких, при ангинах, сибирской язве. Пенициллин используют также при некоторых видах туберкулеза. Особенно широко он применяется при воспалении легких, септическом эндокардите и т. д. Широко применяется пенициллин в хирургии, гинекологии. Является эффективным при лечении венерических заболеваний.

## 5. Антибиотики — полипептиды

### Грамицидин С

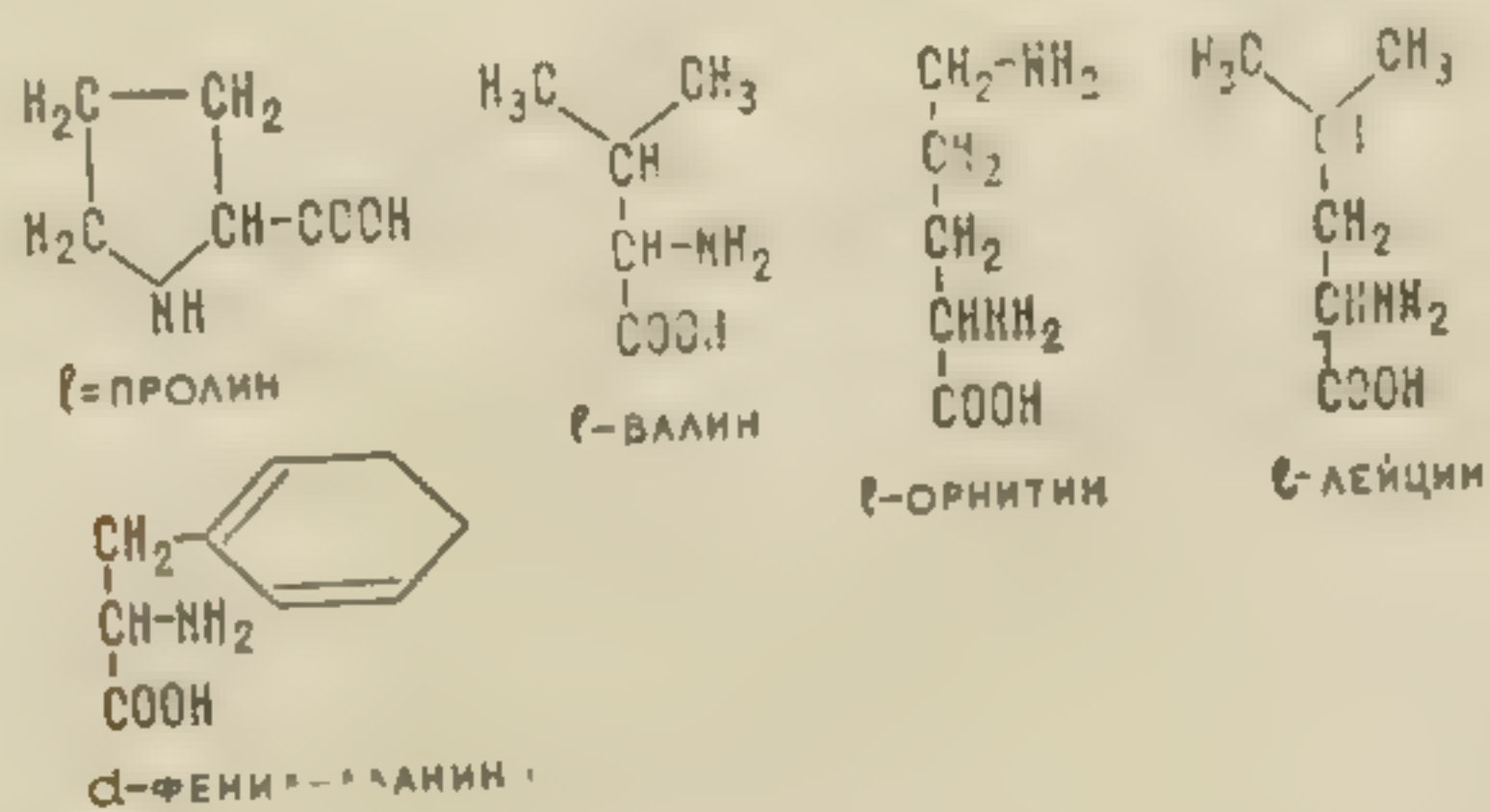
Советский грамицидин был впервые выделен Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой в 1942 г. из особого штамма споровой палочки *Bacillus brevis*, которая была найдена в подмосковных почвах.

В чистом виде этот антибиотик представляет собой бесцветные игольчатые кристаллы с температурой плавления 268—270°. В воде, а также в растворах кислот и щелочей нерастворим. Оптически активен.

Промышленный способ его получения был разработан в нашей стране в 1944 г. Бактерии *Bacillus brevis* выращиваются в течение 6 дней в бутылках при температуре около 40°. В качестве питательной среды служит дрожжевой автолизат или мясной гидролизат. Через 6 дней в 1 л культуральной жидкости уже содержится обычно до 2,0 грамицидина С. Полученную жидкость подкисляют соляной кислотой, чтобы

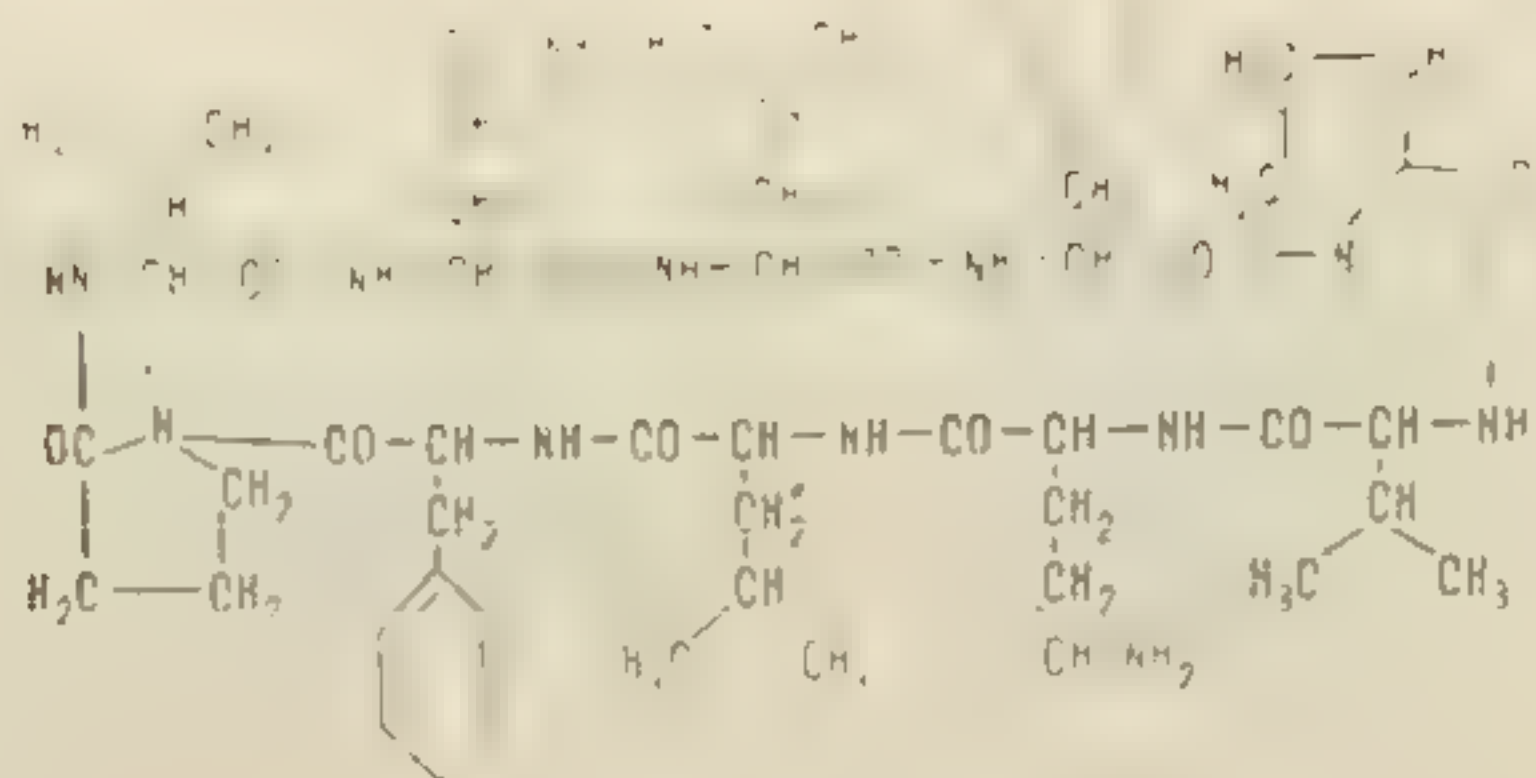


При изучении химической структуры грамицидина С было установлено, что он является полипептидом, способным гидролизоваться, но с большим трудом. При гидролизе грамицидина С кипящей 20% соляной кислотой происходит полное расщепление молекулы антибиотика с выделением пяти аминокислот.



При гидролизе грамицидина С в менее жестких условиях получаются более сложные продукты — три- и дипептиды. Так, с помощью распределительной хроматографии было выделено 4 дипептида и 2 трипептида. Строение их было доказано синтезом. Изучение этих сложных продуктов распада, дано определение молекулярного веса грамицидина С дало возможность сделать заключение, что его молекула состоит из десяти аминокислотных остатков. Как установлено в настоящее время, грамицидин С является циклическим декапептидом, в состав которого входят по два остатка L-пролина, L-валина, L-орнитина, L-лейцина и D-фенилаланина. Соответственно этому, строение его выражено следующей структурной формулой:





В 1956 г. был осуществлен синтез грамицидина С. Как видно из формулы грамицидина, единственной аминокислотой, не принимающей участие в образовании пептидных связей, является аминокислота орнитин, которая обуславливает основные свойства грамицидина С. Как основание, грамицидин С способен образовывать с пикриновой кислотой соль кристаллический пикрат с характерной температурой плавления (226—227°). Грамицидин С имеет игольчатые кристаллы, которые могут служить характерным признаком, определяющим подлинность препарата. С водой грамицидин образует опалесцирующие растворы, которые при взбалтывании сильно пенятся. Как первичный амин он дает реакцию с азотистой кислотой по типу первичных аминов. Установлено, что эта аминокислота имеет важное значение и для антибиотической активности. Удаление ее или блокирование (ацилирование) приводит к биологически неактивным веществам. Грамицидин С действует и на грамположительные и на грамотрицательные микроорганизмы, при этом биологическая активность его достаточно велика. Так, он способен убивать различные штаммы стрептококков и стафилококков в разведении 1 : 300 000.

В меньшей степени проявляет активность против грамотрицательных бактерий. Недостатком грамицидина С, как лечебного препарата, является его значительная токсичность, связанная со свойством вызывать гемолиз эритроцитов. Вследствие этого он не может применяться для внутривенных вливаний. Грамицидин С находит применение как наружное средство для обработки гнойных ран, послеоперационных нагноений, при фурункулезе, при ангине (для полоскания горла водными растворами). Выпускается в ампулах, содержащих по 2 мл 2% спиртового раствора. Такой раствор довольно стоек и может храниться длительное время. Для применения содержимое ампулы разводят в 100 раз водой. Водные растворы могут сохраняться не более

Применение  
Для их приготовления  
жиром (каста  
3 раз. Жировые  
ительное время.  
от света место

## О НЕКОТОРЫХ

Альбомуцин  
в 1949 г. из  
ной особенностью  
биотических веществ  
не в их молекуле  
омуцин представля  
рошок, растворим  
растворителях.  
видуальным ве  
веществ, которые  
фореза или хро

Все эти ве  
составляющие  
содержащихся  
ствами, а три  
ми свойствами  
тральных (со  
и строение ал  
тем гидролиз  
лот: орнитин  
кислота и ес  
рованная. О  
ших основну  
лизе лишь д  
альбомуцин  
гают, что ор  
бомуцина р  
альбомуцин  
отрицатель  
бую реакц  
содержится  
но с органи  
удалить и



3 дней. Применяются и жировые растворы грамицидина С. Для их приготовления, исходный спиртовой раствор разводят жиром (касторовое масло, рыбий жир и т. п.) в 25—30 раз. Жировые растворы грамицидина могут храниться длительное время. Хранить следует в прохладном, защищенном от света месте.

## КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О НЕКОТОРЫХ НОВЕЙШИХ АНТИБИОТИКАХ

**Альбомицин** был выделен советскими исследователями в 1949 г. из штамма *Streptomyces subtropicus*. Характерной особенностью альбомицина и близких ему других антибиотических веществ, как например гризеина, является наличие в их молекулах атомов железа. По внешнему виду альбомицин представляет собой кирпично-красный аморфный порошок, растворимый в воде и нерастворимый в органических растворителях. По химическому составу он не является индивидуальным веществом, а представляет собой смесь шести веществ, которые могут быть разделены с помощью электрофореза или хроматографии на ионнообменных смолах.

Все эти вещества содержат  $\text{Fe}^{3+}$ . Одно из этих веществ (составляющее 20% смеси) является основанием, два — (содержащихся в смеси до 10%) — обладают кислотными свойствами, а три — почти нейтральны. Причем, антибиотическими свойствами обладают оба кислотных компонента и два нейтральных (составляющие 50% смеси). Химические свойства альбомицина мало изучены. Известно, что при полном гидролизе альбомицина было выделено семь аминокислот: орнитин, серин, аланин, глицин, пролин, глутаминовая кислота и еще одна аминокислота до сих пор не идентифицированная. Однако два нейтральных компонента, составляющих основную массу антибиотика (50%), образуют при гидролизе лишь две аминокислоты: орнитин и серин. В молекуле альбомицина обнаружена свободная аминогруппа. Предполагают, что она принадлежит орнитину. Молекулярный вес альбомицина равен 1300. Несмотря на выделенную при гидролизе глутаминовую кислоту, реакция с нингидрином отрицательна, но альбомицин дает положительную биуретовую реакцию. Установлено, что в молекуле альбомицина содержится около 4%  $\text{Fe}^{3+}$ . Предполагают, что железо связано с органической частью молекулы комплексобразно. Если удалить из молекулы железо (путем обработки альбомицина



HCl, HBr или HI), то антибиотическая активность уменьшается в 12—14 раз. Альбомуцин, лишенный железа в присутствии различных катионов снова образует комплексы и те из них, которые содержат  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ , обладают антибиотической активностью.

Для количественного определения альбомуцина предложен микробиологический метод с использованием *Staphylococcus aureus* в качестве тест-организма. Альбомуцин подавляет грамположительные и грамотрицательные бактерии. Обладает малой токсичностью. Применяется в медицине для лечения септических заболеваний (пневмонии, менингита, клещевого возвратного тифа), в хирургической практике — для лечения инфицированных ран и перитонитов.

Выпускается в ампулах по 5 000 000 ЕД и 1 000 000 ЕД. Хранить следует в запаянных ампулах при температуре не выше 10°.

**Экмолин** (*Ecmolinum*) получается из тканей рыб. Представляет собой бесцветную прозрачную жидкость нейтральной реакции. В химическом отношении представляет собой 0,5% раствор трипротаминсульфата. Экмолин влияет на продление действия других антибиотиков, особенно тех, которые быстро разрушаются, например, пенициллина. Суспензия новокаиновой соли бензилпенициллина в водном растворе экмолина называется **экмоновоциллином** (*Ecmopovocillinum*).

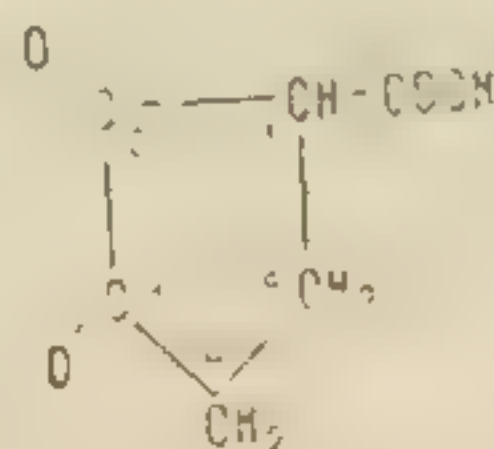
Подлинность экмолина может быть подтверждена цветной реакцией: экмолин при добавлении смеси нитропрussa натрия, красной кровяной соли и щелочи дает красное окрашивание, а затем красный осадок.

Экмолин с раствором Милона (10 г нитрата закиси ртути в 8,5 мл  $HNO_3$  в двойном объеме воды) дает помутнение или белый осадок. Эта реакция используется и для установления чистоты препарата: если осадок будет желтеть или краснеть, следовательно препарат загрязнен. Экмолин применяется при лечении гриппа. Специфически действуя на вирусы гриппа, он стерилизует среду, зараженную вирусом. Экмолин довольно стоек, может храниться в течение 2-х лет при комнатной температуре. Выпускается в виде водного 0,5% раствора во флаконах по 10 мл.

**Саркомицин** был выделен в 1953 г. из культуральной жидкости одного из штаммов актиномицета — *Streptomyces erythrochromogenes*. Установлено, что саркомицин не является индивидуальным веществом, а представляет собой смесь трех веществ: саркомицина А (самый активный компонент



смеси), саркомицина А' и саркомицина В. Саркомицин обладает антибактериальной и противоопухолевой активностью, причем действует на раковые клетки как *in vitro*, так и *in vivo*. Строение саркомицина было установлено в 1955 г. группой американских исследователей. Это — 2 метилен-3-оксодиклопентан-карбоновая кислота. Натриевая соль саркомицина применяется при раке грудной железы, яичников, матки, легких, желудка. Препарат вводится внутривенно в изотонических растворах глюкозы или хлористого натрия. Терапевтический эффект саркомицина проявляется в смягчении симптомов болезни и удлинении жизни больных.



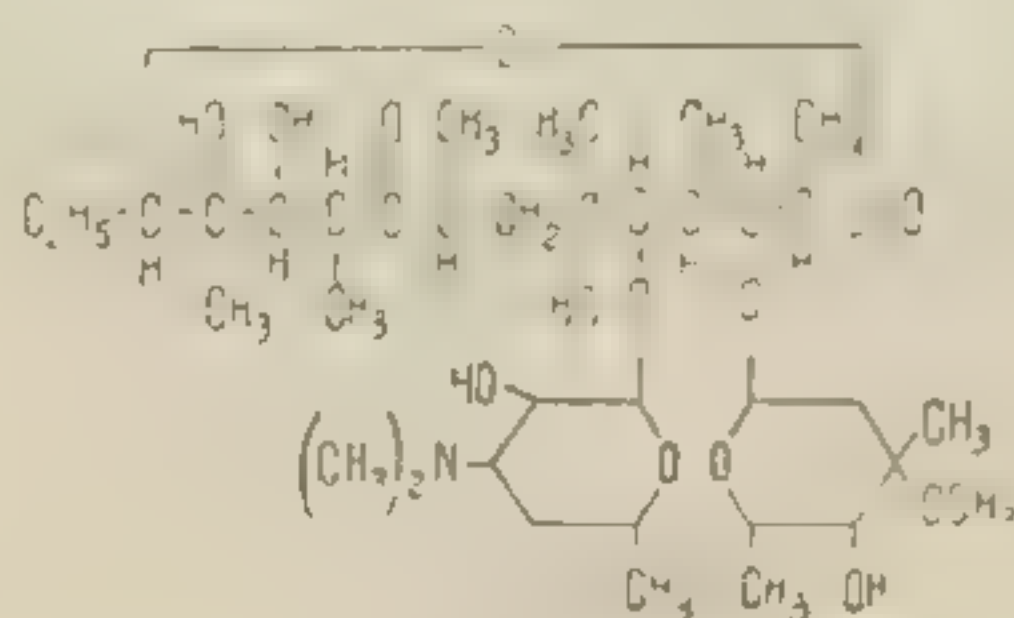
**Микроцид** — новый антибактериальный препарат для наружного употребления, созданный на Украине. Химическое строение еще не изучено. Представляет собой малоочищенный концентрат. Внешний вид препарата — прозрачная почти бесцветная или слегка желтоватого цвета жидкость. Ини- активируется при хранении на воздухе в течение 5—6 дней.

Микроцид действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Эффективен при лечении длительно незаживающих ран, язв, ожогов, экзем и других гнойно-воспалительных процессов. Применяется в виде эмульсий с рыбьим жиром. Выпускается во флаконах по 100 и 200 мл.

**Иманин** — антибиотик растительного происхождения, полученный из зверобоя. Представляет собой темно-бурого цвета порошок, плохо растворимый в нейтральной воде и хорошо в подщелоченной воде. Трудно растворяется в органических растворителях. Термостабилен. Действует, главным образом, на грамположительные бактерии. Применяется в качестве наружного средства в виде водных или водно-спиртовых растворов, мазей 5—10%, присыпок при лечении ожогов, карбункулов, свежих ран. Кислород воздуха снижает активность препарата. Хранить следует в герметически закрытых склянках.

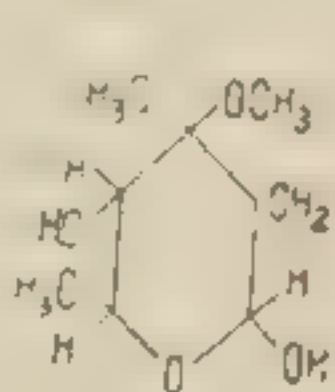


Эритромицин (Erythromycinum) является продуктом жизнедеятельности актиномицета *Streptomyces erythreus*.

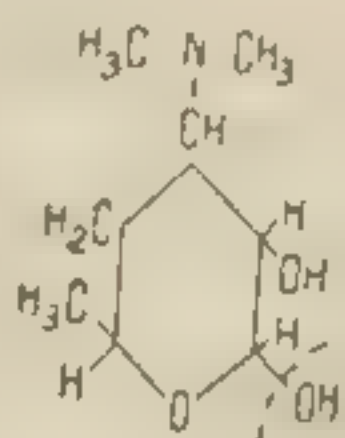


ЭРИТРОМИЦИН

Как показывает формула, молекула эритромицина построена по типу гликозида. При кислотном гидролизе эритромицина в мягких условиях среди продуктов гидролиза выделяется сахар — кладиноза, представляющий собой альдозу. При кислотном гидролизе в жестких условиях (6N HCl) образуется аминосахар — дезозамин.



КЛАДИНОЗА



ДЕЗОЗАМИН

И тот и другой сахар имеют полуацетальные гидроксилы, посредством которых они связаны с агликоновой частью молекулы, называемой эритронолидом.

Эритромицин — бесцветные пластинки, плохо растворимые в воде (2 мг/мл), при повышении температуры растворимость в воде падает. Хорошо растворимы в спиртах, хлороформе, ацетоне и других органических растворителях. Эритромицин обладает слабо основными свойствами за счет диметиламиногруппы сахара дезозамина. Образует водорастворимые соли с минеральными и многими органическими кислотами.

С концентрированной HCl эритромицин дает оранжевую окраску, переходящую постепенно в красную и затем пурпурную. С тетрафенилборнатом эритромицин дает нерастворимый в воде комплекс с температурой плавления 183—186°. С помощью бумажной хроматографии в системе CH<sub>3</sub>OH—ацетон—вода (19:6:75), можно идентифицировать эритромицин в присутствии близких ему антибиотиков (макролидов).



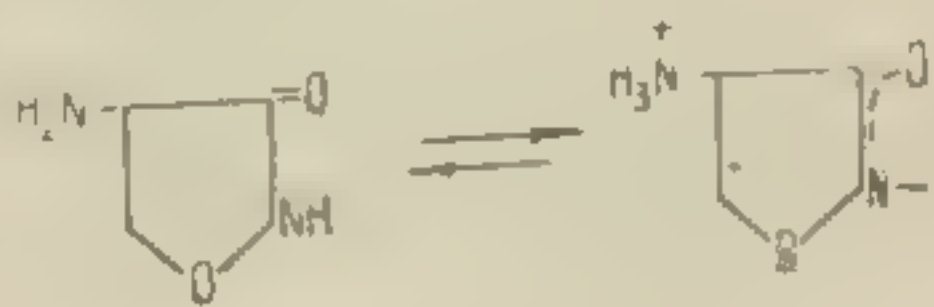
Для количественного определения эритромицина применяют микробиологический метод (тест-микробы *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea* или *B. mycoides*), а также различные оптические методы анализа (колориметрический, спектрофотометрический). Антибактериальный спектр эритромицина близок к спектру пенициллинов, но в отличие от последних эритромицин действует не только на грамположительные микроорганизмы, но и на некоторые грамотрицательные. За последние годы эритромицин стал довольно широко применяться в медицине. Он эффективен при лечении стафилококковых, стрептококковых и пневмококковых инфекций, рожи, ангины, тонзиллита, коклюша, трахомы, венерических заболеваний.

Эритромицин назначают пер ос или внутривенно в буферном растворе. Так как внутримышечное введение эритромицина болезненно, были предложены специальные препараты для внутримышечных инъекций в виде растворов эритромицина в диметил- или диэтилкарбонате с добавлением местно-анестезирующих веществ.

Водные суспензии эритромицина имеют горький вкус, для исправления этого недостатка готовят стеарат (безводный), который выпускается под названием эритроцина. Однако при хранении он постепенно гидролизуется и препараты приобретают неприятный привкус.

Для приготовления водных суспензий используют этилкарбонат эритромицина, т. к. стеарат и этилкарбонат более устойчивы к кислотам, чем сам эритромицин, и не разрушаются желудочным соком. В сухом виде этилкарбонат и стеарат эритромицина в течение длительного времени сохраняют свою биологическую активность. Водная суспензия стеарата может храниться в течение 1½ лет без потери биологической активности.

**Циклосерин** — это эффективный противотуберкулезный антибиотик, выделенный в 1955 г. из культуральной жидкости *Streptomyces orchidaceus*. Химическое строение этого антибиотика хорошо изучено, что дало возможность осуществить его синтез. Это соединение является внутренним О-эфиром-D-серингидроксамовой кислоты и может существовать в двух таутомерных формах:





Циклосерин — бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, хуже в органических растворителях. Кристаллизуется из ацетона, метилового и этилового спирта в виде игл с температурой плавления 154–155°. Оптически активен. В нейтральной и кислой среде неустойчив. В щелочной среде не изменяется в течение длительного времени. Циклосерин проявляет амфотерные свойства. Дает ряд цветных реакций, которые можно использовать для его идентификации. Так, с нингидрином циклосерин дает желто-коричневое окрашивание; с  $\text{FeCl}_3$  — ярко-красное; красновато-фиолетовое (в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) и темно-зеленое (в  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с Na-солью 1,4-нафтохинон-2-сульфоокислоты. Специфической реакцией для циклосерина является реакция с нитропруссидом натрия — в слабо-кислой среде образуется комплекс интенсивно-синего цвета. Эта реакция используется для количественного определения антибиотика колориметрическим методом.

Циклосерин обладает широким антибактериальным спектром. Он действует на грамположительные и в меньшей степени на грамотрицательные бактерии. Проявляет слабую активность против некоторых риккетсий. Высокую активность проявляет в отношении микобактерий (*Mycobacterium tuberculosis*). Недостатком препарата является то, что он дает нежелательные побочные явления (действие на центральную нервную систему).

Применяется per os в виде гранул (однократная доза 0,25 г, суточная — 0,5–1,0 г). Рекомендуется применение его в сочетании с изониазидом, а также с веществами, понижающими возбудимость центральной нервной системы.

Колимицин (*Colimycinum*) является антибиотиком последних лет. Впервые он был выделен в 1956 г. из культуральной жидкости *Streptomyces fradiae* var. *spiralis*. По химическому строению и свойствам он очень близок к неомицинам, составляющим подгруппу стрептомициноподобных антибиотиков.

По внешнему виду представляет собой порошок кремоватого цвета, иногда с сероватым оттенком. Гигроскопичен. При добавлении к водному раствору препарата нескольких капель 10% спиртового раствора орцина\* и концентрированной  $\text{HCl}$ , содержащей 0,2% раствора  $\text{FeCl}_3$ , после нагревания появляется яркая сине-зеленая или зеленая окраска. Обладает широким спектром действия. Подавляет грамположительные и

\* Орцин — 5-метилрезорцин.

Выпуска  
наличиваю  
полиэтилен  
флаконах д







## ЛИТЕРАТУРА

- Архипова А. В., Дзбановская И. Э., Кочерова А. Н. и др. Практическое руководство по фармацевтической химии. М., 1959.
- Березовский В. М. Химия витаминов. М., 1959.
- Бээр А. А., Рубцов М. А. Синтез витаминов. М., 1956.
- Вендт В. П. Сборник: «Витамины». Киев, 1953, 23.
- Гров Д. С., Рендали В. А. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков, под редакцией Г. Велч и Ф. Марти-Ибаньес. М., 1958.
- Государственная фармакопея СССР, IX издание. М.
- Девятнин Н. К. Витамины. М., 1948.
- Дженкинс Г., Хартунг У. Химия органических лекарственных препаратов. М., 1949.
- Кудряшов Б. А. Витамины, их физиологическое биохимическое значение. М., 1953.
- Кочетков Н. К., Торгов И. В., Ботвиник М. М. Химия природных соединений. М., 1961.
- Майофис Л. С. Технология химико-фармацевтических препаратов. Л., 1958.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1960.
- Методы определения витаминов, под редакцией В. А. Девятнина. М., 1954.
- Методическое руководство по определению витаминов, под редакцией Б. А. Лаврова. 1960.
- Назаров И. Н., Бергельсон Л. Д. Химия стероидных гормонов. М., изд. АН СССР, 1955.
- Неницеску К. Д. Органическая химия. М., 1963.
- Николаев Р. П., Поволоцкая К. Л., Водолазская Н. А. Труды Всесоюзного научно-исследовательского витаминного института, 4, III. Пищепромиздат, 1953.
- Основные направления работ ВНИХФИ (обзор деятельности за 1920—1957 гг.). М., 1959.
- Оницев П. И. Сердечные гликозиды. М., 1960.
- Пасынский А. Т., Засыпкина П. С. Труды Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков. М., 1953, в. 1.
- Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных средств. М., 1953.
- Перельман Я. М. Анализ лекарственных форм. М., 1961.
- Степаненко Б. Н. Курс органической химии. М., 1961.
- Сенов П. Л. Курс фармацевтической химии. М., 1952.

Саткина А. И.  
Сигал А. И.  
Туркесов В. И.  
Труфанов В. И.  
Тюкин Б. И.  
Физер Л. И.  
Ворождин М. И.  
Хохлов А. И.  
Чичибабин А. И.  
Химиздат, 1957, II.  
Шемякин А. И.  
М., 1961.  
Ширяева В. И.  
Auerbach  
Berends W.  
Braude E.  
Burns J., M.  
Carol J., R.  
Diding E.  
Fogt H. Ped.  
Holechek  
Meystre C.  
1954, 37, 1548; 38,  
Peterson  
75, 408, 412, 416.  
Ringold  
Zderic I. J. Am.  
Schneide  
1959, 81, 3167.  
Soliman  
Soc., 1959, 81, 4.  
Tiboldi E.  
Wachsmu



- Савицкая Е. М. Антибиотики. М., 1953, 2 (34).
- Сигал А. Наперстянка и ее терапевтическое применение. М., 1956.
- Туркевич Н. М. Фармацевтическая химия. Киев, 1961.
- Труфанов А. В. Витамины и авитамины. Пищепромиздат, 1950.
- Токин Б. П. Фитонциды. М., 1948.
- Физер Л., Физер М., Химия природных соединений фенантренового ряда. М., Госхимиздат, 1953.
- Хохлов А. С., Качалина Е. В. Антибиотики. М., 1957, 2.
- Чичибабин А. Е. Основные начала органической химии. М., Госхимиздат, 1957, II.
- Шемякин М. М., Хохлов А. С. и др. Химия антибиотиков. М., 1961.
- Ширяева В. Л. Антибиотики. М., 1957, 3, 56.
- Auerbach M. E. Am. Ph. Ass., 1940, 7, 319.
- Berends W., Konings J. Rec. trav. chim., 74, 365 (1955).
- Braude E., Wheeler O. J. Chem. Soc., 1955, 320.
- Burns J., Mosbach E. J. Biol. chem., 221, 107 (1956).
- Carol J., Rotondaro F. J. Am. Ph. Ass., 1946, 35, 176.
- Diding E. Реф. С. А., 1952, 46, 6325.
- Fogt H. Реф. Антибиотики, 1954, 647.
- Holechek J., Collins A. An. ch., 1953, 6, 991.
- Meystre C., Vischer E., Wettstein A. Helv. chim. acta, 1954, 37, 1548; 38, 1955, 835.
- Peterson D. N., Eppstein S. N. и др. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 408, 412, 416.
- Ringold H. J., Batres E., Bowers A., Edwards I., Zderic I. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3485.
- Schneider W. P., Lincoln F. H. и др. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 3167.
- Sollman P. B., Elton R. L., Dodson R. M. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4435.
- Tiboldi E. Реф. С. А., 1953, 47, 13, 6606.
- Wachsmuth H. J. Pharm. Belg., 1947, 2, 174—175.

\* \*  
\*



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	3
-----------------------	---

### ГЛИКОЗИДЫ

Феноловые гликозиды . . . . .	8
Арбутин . . . . .	8
Гликозиды, содержащие серу . . . . .	9
Синигрин . . . . .	9
Антрахиноновые гликозиды . . . . .	12
Кора крушины . . . . .	14
Корень ревеня . . . . .	14
Сабур . . . . .	15
Лист сенны . . . . .	16
Гликозиды сердечного действия . . . . .	16
Гликозиды наперстянки . . . . .	25
Гликозиды строфанта . . . . .	32
Гликозиды ландыша . . . . .	35
Гликозиды чернопорки . . . . .	36

### ВИТАМИНЫ

Витамины алифатического ряда . . . . .	41
Аскорбиновая кислота . . . . .	41
Витамины алициклического ряда . . . . .	48
Ретинолы (витамины группы А) . . . . .	48
Кальциферолы (витамины группы D) . . . . .	56
Витамины ароматического ряда . . . . .	62
Нафтохиноны (витамины группы К) . . . . .	62
Витамины гетероциклического ряда . . . . .	73
Хромановые витамины (токоферолы—витамины группы Е) . . . . .	73
Фенилхромановые витамины (витамины группы Р) . . . . .	78
Пиридинкарбоновые витамины (вит. РР) . . . . .	83
Оксиметилпиридиновые витамины (витамины группы В <sub>6</sub> ) . . . . .	87
Пиримидино-тиазоловые витамины (витамины В <sub>1</sub> ) . . . . .	90
Птериновые витамины (витамины группы фолевой кислоты) . . . . .	98



Изоаллоксазиновые витамины. Рибофлавин (витамины B <sub>2</sub> )	103
Кобаламины (витамины группы B <sub>12</sub> )	107

## ГОРМОНЫ И ГОРМОНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Гормоны щитовидной железы	113
Тироксин	113
Гормоны паращитовидных желез	115
Паратиреоидин	115
Гормоны поджелудочной железы	116
Инсулин	116
Гормоны гипофиза	120
Гормоны коркового слоя надпочечников	122
Кортизон ацетат	125
Дезоксикортикостерон-ацетат	129
Половые гормоны	130
Андрогенные гормоны (мужские)	130
Метилтестостерон	134
Тестостерон-пропионат	134
Женские половые гормоны	135
Эстрогенные гормоны	135
Гестагенные (лутондные) гормоны	138
Синтетические заменители эстрогенных гормонов	140

## АНТИБИОТИКИ

Антибиотики алициклического строения (трайциклины)	147
Хлортетрациклина гидрохлорид	151
Окситетрациклина гидрохлорид	153
Тетрациклин	153
Антибиотики ароматического строения	153
Хлоромидин (левомидин, синтомидин)	160
Стрептомицины	168
Стрептомицина сульфат	168
Антибиотики — азотсодержащие гетероциклические соединения (пенициллины)	170
Кристаллический пенициллин	178
Новоциллин	178
Экмоновоциллин	178
Бициллин	179
Феноксиметилпенициллин	179
Антибиотики — полипептиды	180
Грамицидин С	180



Краткие сведения о некоторых новейших	
антибиотиках . . . . .	183
Альбомицин . . . . .	183
Экмолин . . . . .	184
Саркомицин . . . . .	184
Микроцид . . . . .	185
Имаин . . . . .	185
Эритромицин . . . . .	186
Циклосерин . . . . .	187
Колимицин . . . . .	188
Литература . . . . .	190
Оглавление . . . . .	192

\*   \*  
\*

Страница	
8	9
8	6
55	5
55	8
56	1
91	1
111	6
133	5
160	4
169	2

С

Сделано в набор  
Формат бумаги  
Издание 1-го  
имени  
и Типогра



Список замеченных опечаток в книге Г. А. Мелентьевой  
«Фармацевтическая химия некоторых природных веществ  
с сильным биологическим действием»

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
8	9-я сверху	Arctostaphylos uvaeursi	Arctostaphylos uvae ursi
8	6-я снизу	uvaeursi	Uvae ursi
55	5-я снизу	гран-сформе	транс-форме
55	8-я снизу	гран-сформе	транс-форме
56	16-я снизу	аксерофтага	аксерофтол
91	12-я сверху	-5-оксигилтиазолий	-5-β-оксиэтилтиазолий
111	6-я сверху	циан-группу	циан-группу
133	5-я снизу	Ситостерины	Фитостерины
160	4-я снизу	Streptomyces	Streptomyces
169	2-я сверху	стрептомицина	стрептомицинов

С СИЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

\* \*  
\*

Редакторы П. И. Щукин и В. И. Корчагин  
Корректор Н. Я. Бегельдинская

Сдано в набор 7/X 1963 г. Подписано к печати 28/IV 1964 г. Л 109244.  
Формат бумаги 60 × 84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Объем 12,25 печ. л. Тираж 5000 экз.  
Цена 77 коп.

Издание 1-го Московского ордена Ленина медицинского института  
имени И. М. Сеченова. Москва, Б. Пироговская ул., д. 2/6.

и Типография 1-го МОЛМИ имени И. М. Сеченова. Зак. 1326.



ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА МЕЛЕНТЬЕВА

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ  
НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ  
С СИЛЬНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

\* \*  
\*

Редакторы *П. И. Шукин и В. И. Корчагин*  
Корректор *Н. Я. Бегельдинская*

---

Сдано в набор 7/X 1963 г.    Подписано к печати 28/IV 1964 г.    Л 109244.  
Формат бумаги 60 × 84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.    Объем 12,25 печ. л.    Тираж 5000 экз.  
Цена 77 коп.

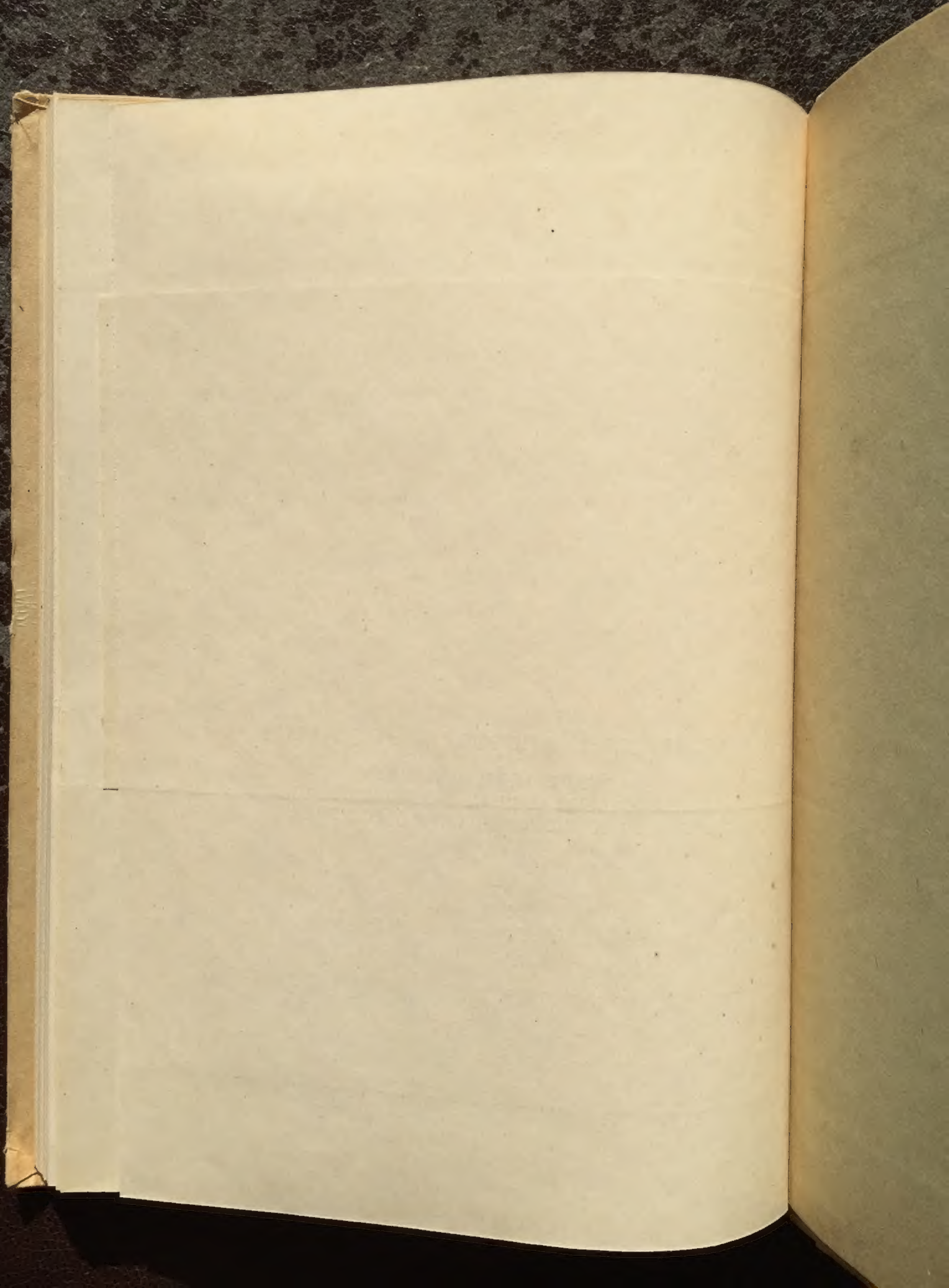
---

Издание 1-го Московского ордена Ленина медицинского института  
имени И. М. Сеченова. Москва, Б. Пироговская ул., д. 2/6.

---

и Типография 1-го МОЛМИ имени И. М. Сеченова. Зак. 1326.







# ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ																		
периоды	ряды	Г р у п п ы					Э л е м е н т о в											
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII									
I	1	1 <b>H</b> ВОДОРОД 1,00797						(H)										2 <b>He</b> Гелий 4,003
II	2	3 <b>Li</b> Литий 6,933	4 <b>Be</b> Бериллий 9,012	5 <b>B</b> БОР 10,811	6 <b>C</b> Углерод 12,01115	7 <b>N</b> Азот 14,007	8 <b>O</b> Кислород 15,9994	9 <b>F</b> Фтор 18,998										10 <b>Ne</b> Неон 20,183
III	3	11 <b>Na</b> Натрий 22,990	12 <b>Mg</b> Магний 24,312	13 <b>Al</b> Алюминий 26,982	14 <b>Si</b> Кремний 28,086	15 <b>P</b> Фосфор 30,974	16 <b>S</b> Сера 32,064	17 <b>Cl</b> Хлор 35,453										18 <b>Ar</b> Аргон 39,948
IV	4	19 <b>K</b> Калий 39,102	20 <b>Ca</b> Кальций 40,08	21 <b>Sc</b> Скандий 44,956	22 <b>Ti</b> Титан 47,90	23 <b>V</b> Ванадий 50,942	24 <b>Cr</b> Хром 51,996	25 <b>Mn</b> Марганец 54,938	26 <b>Fe</b> Железо 55,847	27 <b>Co</b> Кобальт 58,933	28 <b>Ni</b> Никель 58,71							
	5	29 <b>Cu</b> Медь 63,546	30 <b>Zn</b> Цинк 65,37	31 <b>Ga</b> Галлий 68,72	32 <b>Ge</b> Германий 72,59	33 <b>As</b> Мышьяк 74,922	34 <b>Se</b> Селен 78,96	35 <b>Br</b> Бром 79,904										36 <b>Kr</b> Криптон 83,80
V	6	37 <b>Rb</b> Рубидий 85,47	38 <b>Sr</b> Стронций 87,62	39 <b>Y</b> Иттрий 88,905	40 <b>Zr</b> Цирконий 91,22	41 <b>Nb</b> Ниобий 92,906	42 <b>Mo</b> Молибден 95,94	43 <b>Tc</b> Технеций [99]	44 <b>Ru</b> Рутений 101,07	45 <b>Rh</b> Родий 102,905	46 <b>Pd</b> Палладий 106,4							
	7	47 <b>Ag</b> Серебро 107,868	48 <b>Cd</b> Кадмий 112,40	49 <b>In</b> Индий 114,82	50 <b>Sn</b> Олово 118,69	51 <b>Sb</b> Сурьма 121,75	52 <b>Te</b> Теллур 127,60	53 <b>I</b> Йод 126,904										54 <b>Xe</b> Ксенон 131,30
VI	8	55 <b>Cs</b> Цезий 132,905	56 <b>Ba</b> Барий 137,34	57 <b>La</b> Лантан 138,91	72 <b>Hf</b> Гафний 178,49	73 <b>Ta</b> Тантал 180,948	74 <b>W</b> Вольфрам 183,85	75 <b>Re</b> Рений 186,2	76 <b>Os</b> Осмий 190,2	77 <b>Ir</b> Иридий 192,2	78 <b>Pt</b> Платина 195,08							
	9	79 <b>Au</b> Золото 196,967	80 <b>Hg</b> Ртуть 200,59	81 <b>Tl</b> Таллий 204,37	82 <b>Pb</b> Свинец 207,19	83 <b>Bi</b> Висмут 208,980	84 <b>Po</b> Полоний [210]	85 <b>At</b> Астат [210]										86 <b>Rn</b> Радон [222]
VII	10	87 <b>Fr</b> Франций [223]	88 <b>Ra</b> Радий [226]	89 <b>Ac</b> Актиний [227]	104 <b>Ku</b> Курчатовий [264]	105 <b>Ns</b> Нильсборий												
Высшие оксиды		<b>R<sub>2</sub>O</b>	<b>RO</b>	<b>R<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	<b>RO<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	<b>RO<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>2</sub>O<sub>7</sub></b>	<b>RO<sub>4</sub></b>									
Летучие водородные соединения					<b>RH<sub>4</sub></b>	<b>RH<sub>3</sub></b>	<b>RH<sub>2</sub></b>	<b>RH</b>										
Лантаноиды		58 <b>Ce</b> Церий 140,12	59 <b>Pr</b> Празеодим 140,907	60 <b>Nd</b> Неодим 144,24	61 <b>Pm</b> Прометий [145]	62 <b>Sm</b> Самарий 150,35	63 <b>Eu</b> Европий 151,96	64 <b>Gd</b> Гадолиний 157,25	65 <b>Tb</b> Тербий 158,924	66 <b>Dy</b> Диспрозий 162,50	67 <b>Ho</b> Гольмий 164,930	68 <b>Er</b> Эрбий 167,26	69 <b>Tm</b> Тулий 168,934	70 <b>Yb</b> Иттербий 173,04	71 <b>Lu</b> Лютеций 174,97			
Актиноиды		90 <b>Th</b> Торий 232,038	91 <b>Pa</b> Протактиний [231]	92 <b>U</b> Уран 238,03	93 <b>Np</b> Нептуний [237]	94 <b>Pu</b> Плутоний [242]	95 <b>Am</b> Америций [243]	96 <b>Cm</b> Кюрий [247]	97 <b>Bk</b> Берклий [247]	98 <b>Cf</b> Калифорний [249]	99 <b>Es</b> Эйнштейний [254]	100 <b>Fm</b> Фермий [253]	101 <b>Md</b> Монделиевий [258]	102 <b>No</b> Нобелий [259]	103 <b>Lr</b> Лоуренсий [267]			
МПО "Восход" Акт. 1984																		

МПО "Восход" Арт. 1756р Цена 90 коп.



Цена 77 коп.



